

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

L'IMPACT D'UN ENTRAÎNEMENT EN RÉSISTANCE SUR LE
FONCTIONNEMENT DES CELLULES β -PANCRÉATIQUES CHEZ LA
FEMME OBÈSE POST-MÉNOPAUSÉE.

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN KINANTHROPOLOGIE

PAR
MARIE-EVE RINGUET, B.SC.

JUIN 2014

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES TABLES	VI
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VIII
LISTE DES SYMBOLES	IX
REMERCIEMENTS	X
RÉSUMÉ	XI
1. INTRODUCTION	1
2. CADRE THÉORIQUE	3
2.1. <i>Ménopause</i>	3
2.1.1. Masse grasse et ménopause	4
2.1.2. Masse maigre et ménopause	6
2.2. <i>Mécanisme de régulation du glucose</i>	9
2.3. <i>Définitions et prévalence du prédiabète</i>	11
2.4. <i>Les causes du DT2</i>	13
2.4.1. Prédisposition génétique	14
2.4.2. Sédentarité	14
2.4.3. Acides gras libres	16
2.4.4. Sensibilité à l'insuline et cellules- β	17
2.5. <i>Méthodes d'évaluations du fonctionnement β-pancréatique</i>	19
2.6. <i>Interventions possibles</i>	22
2.6.1. Activité physique et bienfaits	22
2.6.2. Activité physique et complications métaboliques	23
2.6.3. Activité physique et cellules β -pancréatiques	26
2.6.4. Entraînement en résistance, sensibilité à l'insuline et fonctionnement des cellules β -pancréatiques	27

3. OBJECTIFS	32
4. HYPOTHÈSE.....	33
5. MÉTHODOLOGIE	34
5.1. Recrutement et critères d'inclusion/exclusion :	34
5.2. Répartition des groupes.....	34
5.3. Procédures (journées de test)	35
5.4. Entraînement en résistance.....	36
5.5. Mesures.....	37
A) Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)	37
B) Sensibilité et résistance à l'insuline	38
C) Fonctionnement des cellules β	38
D) Composition corporelle	39
E) Circonférence de la taille.....	40
F) Dépense énergétique.....	40
5.6 Devis d'analyse.....	42
6. ANALYSES STATISTIQUES	43
6.1 Analyses	43
6.2 Taille de l'échantillon.....	43
7. PERTINENCE.....	45
8. RÉSULTATS	46
9. DISCUSSION	49
9.1. Limites	56
10. CONCLUSION	58
11. BIBLIOGRAPHIE.....	59
ANNEXES.....	68
<i>Tableau 1 : Caractéristiques physiques des groupes Exercice et Témoin.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 2 : Caractéristiques métaboliques des participantes des groupes Exercice et Témoin ..</i>	<i>69</i>

Tableau 3 : Mesures dynamiques et statiques du fonctionnement des cellules β des participantes des groupes Exercice et Témoin.	70
Table 4 : Caractéristiques physiques des participantes du groupe Exercice divisées en sous-groupes (β^+ et β^-) en fonction du fonctionnement des cellules β	71
Table 5 : Caractéristiques métaboliques participantes du groupe Exercice divisées en sous-groupes(β^+ et β^-) en fonction du fonctionnement des cellules β	72
Table 6 : Mesures dynamiques et statiques du fonctionnement des cellules β des participantes du groupe Exercice divisées en sous-groupes (β^+ et β^-) en fonction du fonctionnement des cellules β (HOMA β -cell).....	73

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Augmentation du gras viscéral et diminution de la DÉ active après la ménopause
- Figure 2 : Adipocyte fonctionnel et non fonctionnel
- Figure 3 : Diminution du nombre de fibres musculaires en fonction de l'âge
- Figure 4 : Prévalence de la sarcopénie en fonction de l'âge chez la femme
- Figure 5 : Sécrétion, transport et cible de l'insuline
- Figure 6 : Mécanisme d'entrée du glucose dans la cellule
- Figure 7 : Prédiabète
- Figure 8 : Relation entre les épisodes de MCV et la concentration de glucose
- Figure 9 : Locus impliqués dans la pathologie du DT2
- Figure 10 : Glucose disposal dans différentes populations
- Figure 11 : "*Disposition index*" chez des adultes non diabétiques obèses ou de poids normal
- Figure 12 : Relation hyperbolique SI et fonctionnement des cellules- β
- Figure 13 : Lien entre âges niveau des cellules- β
- Figure 14 : Effets de l'entraînement sur le taux de disparition du glucose et le contenu en GLUT4
- Figure 15 : Diminution du HbA1c après 10 semaines d'ER ou d'EE
- Figure 16 : Effets d'un EE d'intensités variées chez l'adulte obèse et sédentaire
- Figure 17 : Amélioration des facteurs de risques CV
- Figure 18 : Effets de MRT et ERT sur la SI et la production d'insuline. Figure 18 Effets de l'âge et l'ER sur le DT2

LISTE DES TABLES

Table 1 : Méthodes de mesures de la sensibilité à l'insuline et du fonctionnement des cellules β -pancréatiques

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :Caractéristiques physiques des groupes Exercice et Témoin

Tableau 2 :Caractéristiques métaboliques des participantes

Tableau 3 : Mesures du fonctionnement des cellules β des participantes

Tableau 4 :Caractéristiques physiques des participantes du groupe Exercice divisées en sous-groupes ($\beta+$ et $\beta-$) en fonction du fonctionnement des cellules β

Tableau 5 :Caractéristiques métaboliques participantes

Tableau 6 : Mesures du fonctionnement des cellules β des participantes

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADA	<i>American diabetes association;</i>
AGL	Acides gras libres;
AP	Activité physique;
CGI	<i>Combined glucose intolerance</i> -Intolérance au glucose combiné;
CSEP	<i>Canadian society for exercise physiology;</i>
DE	Dépense énergétique;
DEXA	Absorption biphotonique à rayons X;
DT2	Diabète de type II;
EE	Entraînement en endurance;
ER	Entraînement en résistance;
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale;
HOMA	<i>Homeostasis model assement;</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée;
IFG	<i>Impaired fasting glucose</i> - Glycémie à jeun altérée;
IGT	<i>Impaired glucose tolerance</i> - Intolérance au glucose;
IRCM	Institut de recherche clinique de Montréal;
MGV	Masse grasse viscérale;
MVC	Maladies cardiovasculaires;
OMS	Organisation mondiale de la santé;
RM	Répétition maximale;
SMI	Indice de masse musculaire squelettique

LISTE DES SYMBOLES

β	bêta;
%	pourcentage;
cm	centimètres;
g	grammes;
h	heure;
kcal/jour	kilocalories par jour;
kg	kilogramme;
kg/m ²	kilogramme par mètres carrés;
min	minutes;
mg/L	milligramme par litre;
mmHg	millimètre de mercure;
mmol/L	millimole par litre;
pmol/L	picomole par litre;
μ mol/L	micromole par litre;
n	nombre;
T	temps

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier mes deux directeurs de maîtrise, Dr Antony Karelis et Dre Mylène Aubertin-Leheudre pour l'encadrement et le soutien qu'ils m'ont apporté avant même le début de ma maîtrise. Merci infiniment de m'avoir guidée dans ce milieu particulier qui est celui de la recherche et de m'avoir laissé une marge de manœuvre, mais surtout de m'avoir fait confiance. Je souhaite aussi remercier Marie-Eve Filion qui m'a tout appris des méthodes de recrutement à la collecte de donnée et qui a rendu cette aventure plus amusante. Merci au Dr Rémi Rabasa-Lhoret de nous avoir donné accès à son laboratoire, ainsi qu'à toute son équipe sans qui le projet n'aurait pas pu être réalisé. Merci plus particulièrement à Annabelle et Maryse pour leur aide avec la collecte de donnée et Carole du laboratoire de l'UQAM pour son appui et sa gentillesse. Je souhaite également remercier les organismes subventionnaires suivants : Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC), Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), Diabète Québec, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM), Université du Québec à Montréal (UQAM) et The Obesity Society qui ont permis la réalisation de ce projet. Et finalement, je remercie l'IUGM (bourse du trentième ;FRSQ), l'institut de santé et société ainsi que les fondations de l'UQAM pour m'avoir supportée financièrement pendant ma maîtrise.

RÉSUMÉ

Introduction : Les dysfonctions métaboliques touchent considérablement la population nord-américaine, et plus fréquemment, lors du vieillissement. Chez la femme, le vieillissement est marqué par la ménopause, période où les changements hormonaux favorisent le développement de certaines maladies métaboliques, dont la résistance à l'insuline et le diabète de type II (DT2). La diminution de la sensibilité à l'insuline a été déterminée comme la principale cause des stades précoces de DT2. Récemment, les avancées scientifiques dans le domaine du DT2 ont démontré que d'autres facteurs prédominants étaient aussi impliqués tel le fonctionnement bêta pancréatique. Ainsi, les cellules β -pancréatiques, productrices d'insuline et responsables de la régulation du glucose dans le sang, suscitent davantage l'intérêt des chercheurs. Or, les interventions ayant comme cible les cellules β sont également nécessaires dans le traitement préventif de la maladie. L'entraînement en résistance (ER) est actuellement recommandé pour prévenir ou contrôler le DT2 par le maintien d'une glycémie adéquate. Pour autant, à notre connaissance, son effet sur le fonctionnement des cellules β n'a pas été exploré en profondeur dans la littérature.

Objectifs : 1) Étudier l'effet d'un ER de 4 mois sur le niveau fonctionnement des cellules β pancréatiques chez la femme obèse postménopausée. 2) Déterminer si les participantes β - (tertile le plus bas) répondent mieux à l'entraînement au niveau des améliorations de la composition corporelle et du bilan métabolique comparativement aux femmes β + (tertile le plus haut). **Méthodes :** Soixante-dix-neuf femmes

postménopausées, obèses et sédentaires ont été recrutées et divisées aléatoirement en 2 groupes (1/3 groupe témoin (n=28) et 2/3 groupe exercice (n=51)). Les caractéristiques physiques et métaboliques (taille, poids, circonférence de taille % masse maigre % masse grasse (DEXA) glycémie et insuline (HGPO)) ainsi que la force musculaire (test de 1 répétition maximale (RM) au développé des jambes et développé des bras) ont été mesurés avant et après intervention. Les participantes du groupe exercice ont suivi un programme d'entraînement en résistance supervisé d'une durée de 16 semaines (3x/semaine) et les participantes du groupe témoin ont eu comme consigne de garder les mêmes habitudes de vies ; un suivi téléphonique a été fait mensuellement pour prendre le poids corporel. **Résultats :** Aucun effet significatif n'a été observé suite à l'intervention sur le fonctionnement des cellules β . Cependant un effet a été observé sur les caractéristiques physiques, dont une diminution du pourcentage de masse grasse (-0.5 % pour le groupe exercice et -1 % pour le groupe témoin ; $p<0.05$), une augmentation du pourcentage de masse maigre (0.7 % pour le groupe exercice et 0.8 % pour le groupe témoin ; $p<0.05$), ainsi que pour la masse grasse viscérale (0.1 cm³ pour le groupe exercice et -7.7 cm³ pour le groupe témoin ; $p<0.05$). Une augmentation de la force de 19.6 % a également été observée chez le groupe exercice. **Conclusion :** Les résultats ne démontrent pas d'effet significatif sur le fonctionnement des cellules β -pancréatiques chez la femme obèse postménopausée suite à un entraînement en résistance de 16 semaines, malgré des changements de la composition corporelle favorables et une prise de force musculaire.

1. INTRODUCTION

Les dysfonctions métaboliques (ex. : perte de sensibilité à l'insuline, hypercholestérolémie, hypertension) touchent considérablement la population nord-américaine et une augmentation de l'incidence est remarquée chez les individus lors du vieillissement. Chez la femme, le vieillissement est marqué par la ménopause, période où les changements hormonaux engendrent le développement de dérèglements métaboliques (hyperglycémie, hyperinsulinémie), une augmentation de l'obésité abdominale et la progression de certaines maladies (cancer, maladies cardiovasculaires) (Diabète Québec, 2010). Parmi cette population, l'incidence du diabète de type II (DT2) est des plus répandues alors que plus de 20 % des femmes âgées de 65 ans et plus sont affligées par cette maladie (American Diabetes Association, 2009). De ce fait, la diminution de la sensibilité à l'insuline étroitement liée à l'obésité abdominale a été déterminée comme la principale cause des stades précoces de DT2 (Santos et al., 2005).

Récemment, les avancées scientifiques sur le DT2 ont démontré que d'autres facteurs prédominants étaient impliqués. Ainsi, les cellules β -pancréatiques, productrices d'insuline, suscitent davantage l'intérêt des chercheurs. En effet, des études *postmortem* ont démontré une diminution du volume des cellules β de plus de 50 % chez des patients non-diabétiques ayant une glycémie à jeun altérée (IFG) suggérant une perte significative de cellules β -pancréatiques avant même l'apparition du DT2 (Butler et al., 2003). Or, les interventions ayant comme cible les cellules β sont

également nécessaires dans le traitement préventif de la maladie. L'activité physique est actuellement proposée lors d'intervention afin d'améliorer les habitudes de vies chez la population à risque de DT2. D'ailleurs, un des points soulignés dans l'article de revue de littérature de Both *et al.* indique que l'augmentation de l'incidence du DT2 serait plus corrélée à l'augmentation de l'inactivité physique que l'alimentation (Booth *et al.*, 2008). De ce fait, l'entraînement en résistance (ER) est actuellement recommandé pour prévenir ou contrôler le DT2 par le maintien d'une glycémie adéquate (Burns *et al.*, 2007 ; Hordern *et al.*, 2012 ; Yaspelkis, 2006). Pour autant, à notre connaissance, son effet sur le fonctionnement des cellules β n'a pas été exploré en profondeur dans la littérature. Néanmoins, les travaux concernant l'activité physique et la sensibilité à l'insuline sont moins rare et suggèrent une amélioration de la sensibilité à l'insuline avec un mode de vie plus actif (Kyle *et al.*, 2011). Finalement, le choix d'un protocole d'ER se justifie puisqu'il permettrait aussi de contrer le développement de la sarcopénie et de la dynapénie (perte de masse et force musculaire qui augmente les risques de développer le DT2), de l'obésité abdominale et des incapacités fonctionnelles, que connaissent les femmes obèses postménopausées (Kyle *et al.*, 2011 ; Strasser et Schobersberger, 2010). Ainsi, l'ER semble être une intervention efficace et appropriée chez la femme postménopausée visant le maintien et l'amélioration de la santé physique.

2. CADRE THÉORIQUE

Parmi les dérèglements métaboliques, la diminution de la sensibilité à l'insuline menant au diabète de type II (DT2) est une des plus récurrentes (American Diabetes Association, 2009). Le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence du DT2 sont étroitement reliés, puisque cette maladie se déclare généralement plus tardivement dans la vie d'un adulte (après 40 ans) (American Diabetes Association, 2009).

Le fait que sa prévalence soit grandissante, que les coûts engendrés par sa prise en charge représentent une grande partie du budget alloué aux soins de santé et que les risques de complications reliés au DT2 soient sévères place cette problématique comme une des priorités des organismes de santé et amène les professionnels à chercher des solutions pharmacologiques ou non. Or, son apparition peut être retardée ou prévenue par l'adoption d'un mode de vie actif et de saines habitudes alimentaires et cela est encore plus vrai chez la femme lors de sa ménopause (Canadian Diabetes Association, 2011).

2.1. Ménopause

La ménopause est un phénomène faisant partie du vieillissement normal chez la femme. Elle est définie par une absence de menstruation pendant une année consécutive et elle représente la fin de la période reproductive. C'est durant cette période que la synthèse oestrogénique est diminuée de façon importante.

Les principales différences observées après ou pendant la transition ménopausique sont : une augmentation du poids corporel, une transition du gras sous-cutané vers les régions androïdes et viscérales (Lovejoy et al., 2008; Wing et al., 1991), une diminution de la masse et de la force musculaire (Aagaard et al., 2010; Sirola et Rikonen, 2005; Leite et al., 2010) ainsi qu'une diminution de la dépense énergétique (Lovejoy, 2009) et une augmentation de l'incidence de maladies cardiovasculaires (MCV) et métaboliques (hypertension, dyslipidémie, hyperglycémie, hyperinsulinémie, DT2) (Leite et al., 2010; Carr, 2003).

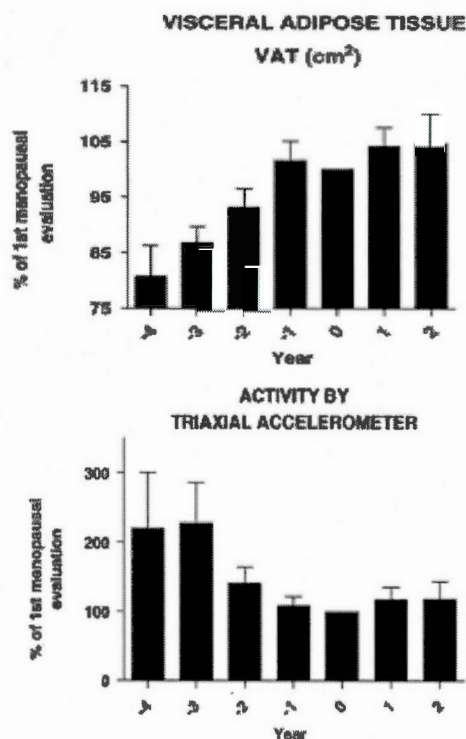


Figure 1 : Augmentation du gras viscéral et diminution de la DÉ active après la ménopause, identifiée par le 0. (Lovejoy et al., 2008)

Notamment, le DT2 qui compte parmi les maladies métaboliques les plus répandues chez la population âgée, plus spécifiquement chez la femme postménopausée (American Diabetes Association, 2009).

2.1.1. Masse grasse et ménopause

Lors de la ménopause, plusieurs changements morphologiques surviennent. La littérature reste encore controversée à ce jour pour prendre position concernant l'augmentation du poids corporel à la ménopause (Lovejoy, 2009). Ce qui est

clairement démontré, indépendamment de la prise de poids est l'augmentation du tissu adipeux vers la région abdominale (Lovejoy et al., 2008; Lovejoy, 2009).

Ainsi Wing et al., en 1991, observent une prise de poids corporel durant la période ménopausique en moyenne de 2.5 kg sur une période de 3 ans (n= 541). Cette prise de poids semble être étroitement reliée à la diminution de la dépense énergétique (voir figure 1) (Lovejoy, 2009). Le

même auteur souligne également l'augmentation des tissus adipeux viscéraux après la ménopause (voir figure 1). De ce fait, il n'est pas

étonnant de constater que plus de

60 % des femmes postménopausées présentent un IMC de 25 kg/m² et plus (Brochu et al., 2001). De plus, 43 % d'entre elles présentent des complications métaboliques comparativement à 35 % de la population générale (Ford, Giles et Dietz, 2002).

Cette prise de poids ainsi que l'augmentation de l'obésité abdominale ont été mises en relation avec la diminution de la sensibilité à l'insuline. La figure 2 illustre de façon simplifiée la complexité des mécanismes responsables de la diminution de la sensibilité à l'insuline liée à la prise de poids. En raison de l'expansion du tissu adipeux causé par un déséquilibre énergétique, le stress mécanique qui est ainsi infligé sur la cellule provoque une diminution de la sensibilité à l'insuline. Ceci cause

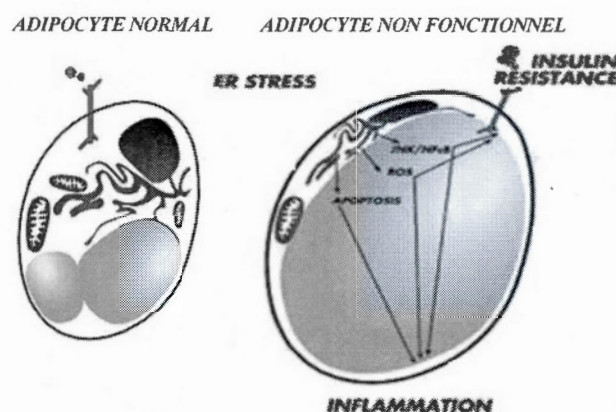


Figure 2 : Adipocyte fonctionnel et adipocyte non fonctionnel

également de l'inflammation qui affecte les mécanismes de signalisations provoquant aussi une diminution de la sensibilité à l'insuline (Sell, Habich et Eckel, 2012). Le tissu adipeux, reconnu comme ayant des fonctions endocrines (comme la libération d'hormones ainsi que de facteurs inflammatoires) explique en partie le lien entre la masse grasse et la diminution de l'action de l'insuline (LeRoith, 2012).

2.1.2. Masse maigre et ménopause

D'autres altérations sont également remarquées durant la transition ménopausique, par exemple, au niveau des autres compartiments corporels comme la masse musculaire squelettique. Il a été montré que le nombre de fibres musculaire diminue avec l'âge et plus drastiquement vers la période ménopausique (voir figure 3) (Aagaard et al., 2010).

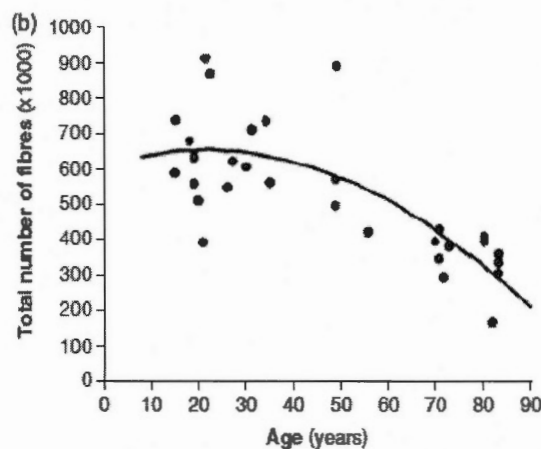


Figure 3 : Diminution du nombre de fibres musculaires en fonction de l'âge [1].

Selon Janssen *et al.*, en 2002, l'état sarcopénique se définit par un indice de masse musculaire squelettique (SMI) faible lorsqu'elle est mise en lien avec le poids corporel d'un individu ($SMI = \text{masse musculaire squelettique} / \text{poids corporel} \times 100$). Un individu ayant un SMI de 2 déviations standard en dessous d'une population de référence jeune et de même sexe sera considéré sarcopénique (Janssen, Heymsfield et

Ross, 2002). La prévalence de la sarcopénie augmente avec l'âge, comme illustré par la figure 4, après 50 ans, plus de 50 % des femmes sont considérées comme sarcopéniques (Messier et al., 2011). La sarcopénie a été identifiée comme un facteur important lorsqu'il s'agit du maintien des capacités fonctionnelles. (Janssen, Heymsfield et Ross, 2002).

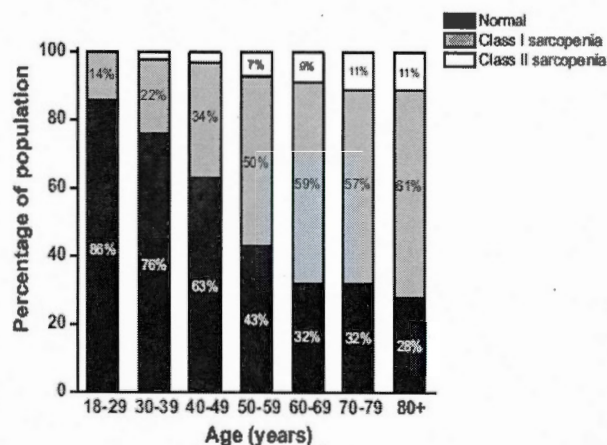


Figure 4 : Prévalence de la sarcopénie en fonction de l'âge chez la femme [44].

Or, le tissu musculaire, qui représente environ 40 % du volume du corps humain, est le premier site de réserve et d'utilisation du glucose. Le muscle est responsable d'environ 80 % de la réserve du corps en glucose et est un facteur clé dans les processus de la sarcopénie et la dynapénie, mais également dans le DT2 (Strasser et Schobersberger, 2010; Kyle et al., 2011). De plus, des liens ont été démontrés entre la sensibilité à l'insuline et la masse et/ou la force musculaire chez de vastes et différentes populations. Ainsi, l'étude de Karelis *et al.*, en 2007 observe une corrélation positive et significative entre la force musculaire et la sensibilité à l'insuline chez la femme postménopausée et sédentaire. En ce qui concerne la diminution de la force musculaire, elle peut être considérée, selon certains auteurs, comme une cause ou un effet de la perte de masse musculaire observé avec l'âge (Kyle et al., 2011).

Ce faible niveau de masse musculaire est donc négativement relié à la sensibilité à l'insuline (même si elle n'est pas la plus forte prédictrice) par sa capacité importante pour la mise en réserve du glucose (Srikanthan et Karlamangla, 2011). Une personne avec une moins grande masse musculaire dispose donc d'une moins grande capacité d'entreposage du glucose (Kyle et al., 2011). De plus, une moins grande masse musculaire signifie moins de fibres musculaires ce qui mène conséquemment à un moins grand nombre de récepteurs à l'insuline, de transporteur de glucose musculaire (Glut4) ainsi que de mitochondries qui ont tous un rôle dans la gestion de la glycémie (Schiaffino, 2010). Les fibres de type II sont les premières affectées lors de la perte de masse musculaire lors du vieillissement (Kirkendall et Garrett, 1998). Ces fibres glycolytiques à contraction rapide ont un potentiel plus important pour ce qui est de l'entreposage du glucose sous forme de glycogène (Venojärvi, 2005). Cette capacité d'entreposage leur confère une propriété importante concernant le contrôle de la glycémie.

2.2. Mécanisme de régulation du glucose

Le pancréas joue un rôle important dans le système digestif ainsi qu'endocrinien. En

ce qui concerne la régulation

de la glycémie, le pancréas

sécrète deux hormones qui

agissent de façon opposée :

l'insuline et le glucagon.

L'insuline est l'hormone

principale impliquée dans

l'apparition du DT2. Elle est

produite par la cellule- β du

pancréas en réponse à une

hausse du taux de glucose

sanguin. Après la prise d'un

repas, la quantité de glucose

dans le sang s'élève.

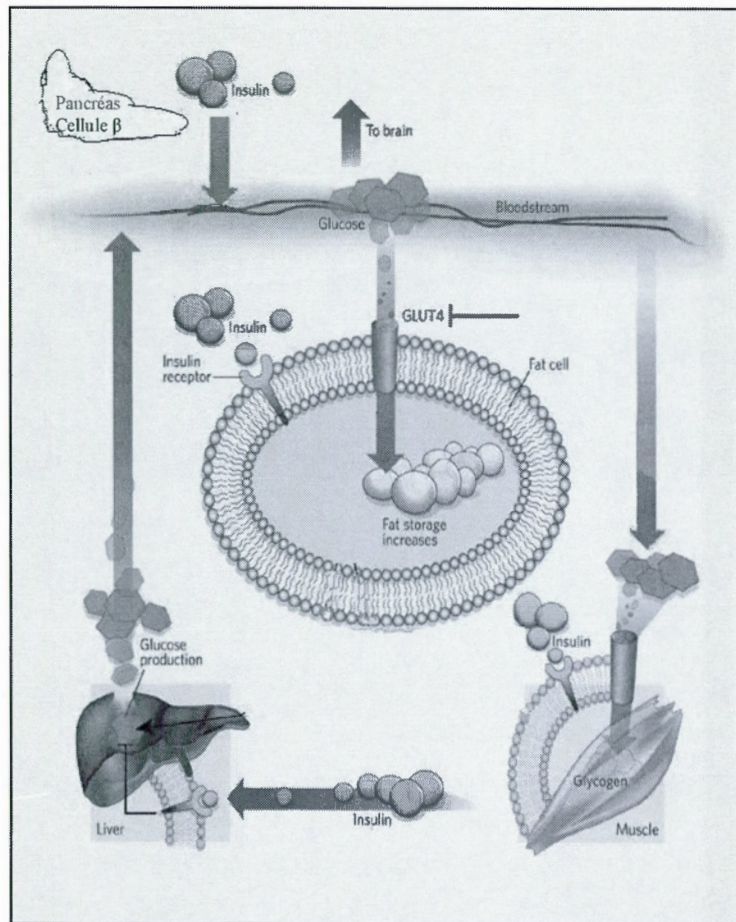


Figure 5 : Sécrétion, transport et cible de l'insuline

Le pancréas détecte cette hausse et l'insuline est relâchée dans la circulation sanguine

(figure 5). L'insuline se liera à ses récepteurs et l'entrée du glucose dans les cellules

(ex. : muscles et foie) par voie dépendante pourra se faire. L'insuline est donc

responsable du captage du glucose par les cellules, ce qui aura comme effet de

ramener la glycémie à des niveaux normaux. Au moment où l'insuline se lie à son

récepteur membranaire, une cascade d'évènements physiologiques survient.

Comme démontré sur la figure 6, les Glut4, qui sont des transporteurs du glucose présents dans les cellules musculaires, permettent l'entrée du glucose dans la cellule. Pour se faire, ils doivent se déplacer jusqu'à la membrane où ils capteront le glucose. Ils sont activés par la liaison de l'insuline sur son récepteur.

Néanmoins, les Glut4 peuvent également être stimulés par la contraction musculaire et induire l'entrée du glucose dans la cellule, et ce, indépendamment de la présence d'insuline (Winder, 2001; O'Gorman et al., 2006).

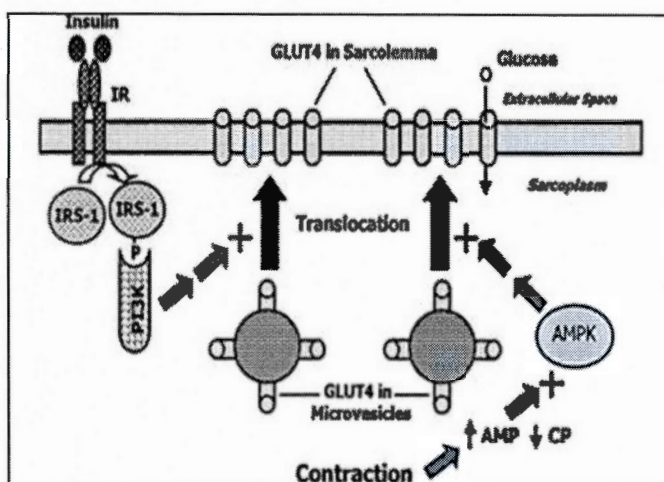


Figure 6 : Mécanisme d'entrée du glucose dans la cellule [65].

Il s'agit d'un mécanisme insulino-indépendant. Cette caractéristique spécifique des Glut4 est importante puisque c'est par ce mécanisme que l'activité physique peut jouer un rôle dans la régulation de la glycémie des individus diabétiques de type II ou pour prévenir les risques de développer le DT2 (Winder, 2001; O'Gorman et al., 2006). En effet, Gaster *et al.* en 2002 ont mis en relation une plus grande quantité de Glut4 membranaires et une masse musculaire plus élevée, provoquant de ce fait, une meilleure capacité à gérer la glycémie.

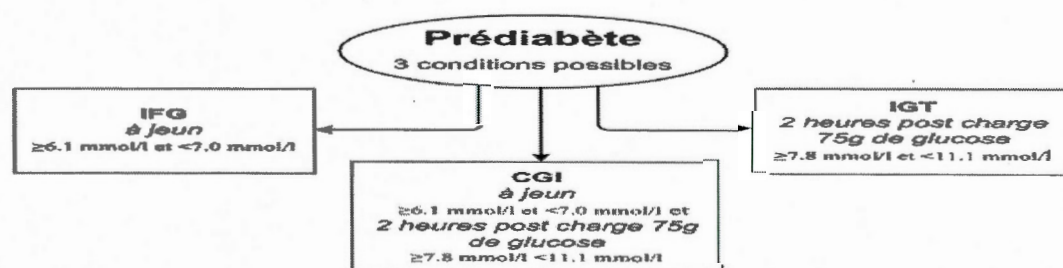
Or, il est important de souligner que les compartiments corporels (masse musculaire et tissu adipeux) ont également leur rôle à jouer pour ce qui a trait à la gestion de la glycémie par des mécanismes décrits dans les sections 2.1.1 et 2.1.2.

2.3. Définitions et prévalence du prédiabète

La maladie métabolique la plus répandue est le diabète de type II (DT2). Son effet principal (hyperglycémiant) est d'affecter la capacité du corps à utiliser ou à produire de l'insuline. Or, lorsque l'insuline devient moins efficace, la sensibilité à l'insuline diminue et les niveaux de glucose sanguin s'élèvent. Une glycémie élevée de façon prolongée mène à une destruction progressive (par l'effet glucotoxique) de différents organes (vision, circulation sanguine, dysfonctions rénales) et augmente les risques de développer des maladies cardiovasculaires (American Diabetes Association, 2009; Canadian Diabetes Association, 2011).

L'état prédiabétique peut être défini par une glycémie à jeun altérée et plus précisément par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). La figure 7 illustre les trois conditions associées au prédiabète. Selon l'ADA, le prédiabète est confirmé par la présence 1) d'une glycémie à jeun altérée ≥ 6.1 mmol/l

Figure 7 : Prédiabète



et <7.0 mmol/l (IFG *impaired fasting glucose*); ou 2) d'une intolérance au glucose, soit une glycémie post charge (2 heures) de 75 g de glucose altérée ≥ 7.8 mmol/l et <11.1 mmol/l (IGT *impaired glucose tolerance*) ou 3) d'une intolérance au glucose combinée (CGI *combined glucose tolerance*) qui est la combinaison des deux autres conditions (American Diabetes Association, 2009).

Une glycémie qui est anormale peut être causée par une défaillance au niveau des mécanismes de signalisation ou de sécrétion de l'insuline. La perte de sensibilité à l'insuline chez la femme ménopausée est très intimement associée à l'augmentation de la masse grasse viscérale (Abdulnour, 2012). Le prédiabète se manifeste souvent avant que le diabète soit lui-même diagnostiqué. Toutefois, les symptômes sont difficiles à identifier pour le patient, on dit d'ailleurs qu'il est silencieux. Au Québec, 21.9 % de la population serait prédiabétique (Diabète Québec, 2010). Lorsque l'on combine les cas de DT2, prédiabète ainsi que les cas qui restent sans diagnostic, il est estimé par le rapport canadien « *Diabetes: Canada at the tipping point* » qu'une personne sur trois sera touchée d'ici 2020 (Diabète Québec, 2010). En effet, selon l'agence de la santé publique du Canada, plusieurs cas de prédiabète demeurent sans diagnostic ce qui rend l'évaluation de la prévalence plus ou moins précise (Canadian Diabetes Association, 2011). Néanmoins, jusqu'à 70 % des cas de prédiabète diagnostiqués progresseront vers le DT2 au cours de la vie (Perreault et al., 2009).

La figure 8 illustre que les risques de complications reliés au prédiabète et l'évolution de maladies cardiovasculaires (MVC) sont comparables à ceux présents chez les diabétiques de type 2 (DeFronzo et al., 2001). Il faut donc intervenir avec les prédiabétiques le plus tôt possible pour prévenir le développement de MVC et contrer la progression de la maladie vers le DT2. En considérant les coûts associés au traitement du DT2 qui s'accroissent chaque année, les stratégies d'intervention de cette problématique sont primordiales. Toutefois, les cibles et les stratégies des traitements

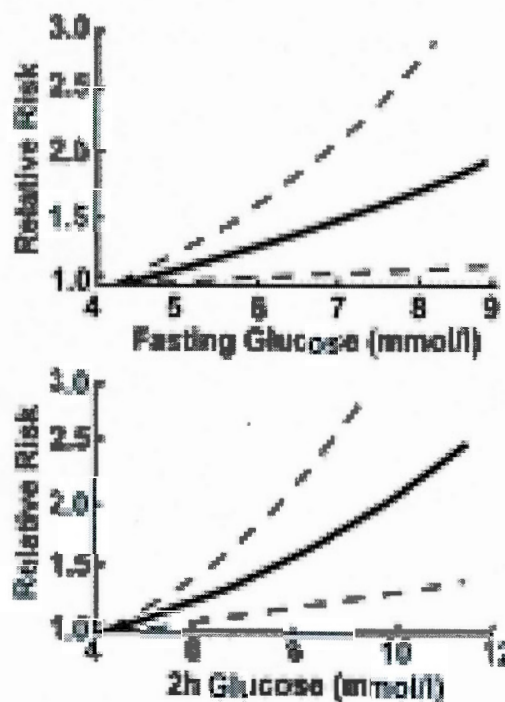


Figure 8 : Relation entre les épisodes cardiovasculaires et la concentration de glucose à jeun ou post charge. Méta-analyse de 20 études incluant 95 783 non-diabétiques sur une moyenne de 12,4 années (DeFronzo et al., 2001).

préventifs contre le développement du DT2 chez les prédiabétiques sont multiples (pharmacologique ou habitudes de vie) et diffèrent selon la présence ou la sévérité d'autres facteurs de risques de maladies cardiovasculaires (obésité, hypertension, dyslipidémie, historique familial de DT2).

2.4. Les causes du DT2

Le DT2 est causé, en partie, par une diminution de la sensibilité à l'insuline et/ou une diminution de la sécrétion d'insuline; due à une défaillance au niveau des cellules β -pancréatiques (Mari et al., 2010). La diminution de la sensibilité à l'insuline peut

quant à elle être causée principalement par : une prédisposition génétique, de mauvaises habitudes de vie (inactivité physique et mauvaise alimentation), l'obésité, l'inflammation et par de hauts taux d'acides gras libres (AGL) sanguins (Lin et Sun, 2010; Girard, 2003).

2.4.1. Prédisposition génétique

Un des facteurs lié au développement de la maladie du DT2 est la génétique. Des

études ont identifié plusieurs *loci* potentiellement impliqués qui prédisposent au développement de la maladie (voir figure 9). Certains de façon indirecte puisque ce sont des gènes reliés à l'obésité (Li et al., 2011; McCarthy et Hattersley, 2008), d'autres de façon plus directe

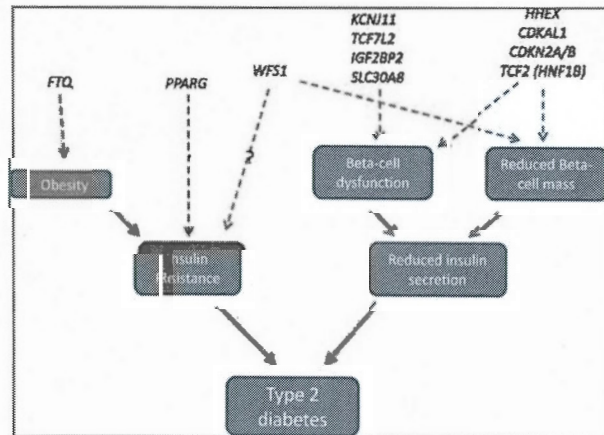


Figure 9 : *Loci* impliqués dans la pathologie du DT2 (McCarthy et Hattersley, 2008).

comme *PPARG* qui est relié à la sensibilité à l'insuline. *PPARG* est d'ailleurs une cible pharmacologique utilisée en clinique pour contrôler la maladie (Doshi et al., 2010).

2.4.2 Sédentarité

Parallèlement aux effets néfastes du vieillissement sur la santé métabolique, on note dans la littérature une baisse du niveau d'activité physique chez la femme postménopausée (Lovejoy, 2009). En plus du ralentissement du métabolisme de base

observé lors du vieillissement, l'inactivité physique affecte négativement la balance énergétique. Or, plus de 60 % de la population âgée de 65 ans et plus est sédentaire (Hojbjerre, Sonne et Alibegovic, 2010) et ce phénomène est encore plus marqué chez la femme dès la ménopause (Lovejoy et al., 2008).

En effet, l'inactivité physique est néfaste pour la santé d'un individu même si elle est présente pour une courte durée (2 à 3 semaines). Des études sur l'immobilisation (*bed rest studies*) ont démontré l'impact de la sédentarité sur la santé métabolique de gens à risque de développer le DT 2 (Thyfault et Booth, 2011). Bien que les conditions imposées dans ces protocoles soient exagérées en comparaison au niveau de sédentarité observée dans la population, ces études montrent tout de même l'importance de l'impact négatif d'un mode de vie inactif sur la santé. Les principaux effets indésirables de l'inactivité physique sont : une diminution de la sensibilité à l'insuline (Krogh-Madsen, 2010) et des changements au niveau du métabolisme des gras (Hojbjerre, Sonne et Alibegovic, 2010; Thyfault et Booth, 2011). Ces altérations négatives sur la santé ont été observées en moins de 3 semaines d'immobilisation complète (Thyfault et Booth, 2011). Une réduction de l'activité ambulatoire quotidienne (nombre de pas/jours) pendant 2 semaines est associée d'importantes diminutions de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2peak}) (Newman et al., 2006; Thyfault et Booth, 2011), de la masse musculaire (Sui et al., 2007; Thyfault et Booth, 2011) ainsi qu'une augmentation de la masse adipeuse viscérale (Olsen et al., 2008).

Effectivement, comme le démontre la figure 10, les femmes sédentaires ont un moins bon contrôle de la capacité glycémique que celles qui sont actives (Amati et al., 2009). Or, plusieurs dérèglements métaboliques, dont la diminution de la sensibilité à l'insuline, peuvent être associés au manque d'activité physique (Thyfault et Booth, 2011).

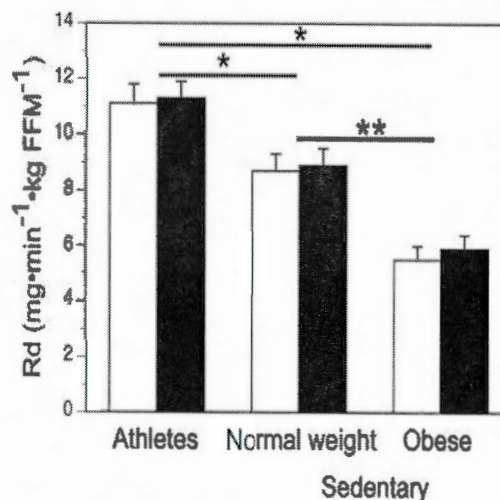


Figure 10 : Glucose disposal chez des □ jeunes, ■ âgés, athlètes ou sédentaires de poids normal et obèse (Amati et al., 2009).

2.4.3 Acides gras libres

La lipotoxicité est un effet indésirable de l'accumulation des AGL dans le corps et est étroitement reliée à l'état d'obésité. Les défauts de signalisation ou de réponse à l'insuline rencontrés dans la pathologie du DT2 sont amplifiés par l'accumulation d'acides gras dans la circulation sanguine (Girard, 2003). Plus précisément, ils influencent l'utilisation du glucose musculaire (en atténuant le signal de l'insuline) et l'augmentation de la production de glucose hépatique, maintenant la glycémie dans des valeurs élevées (Girard, 2003). L'exposition du pancréas à des concentrations élevées d'AG entraîne également la destruction des cellules β par apoptose (Girard, 2003). La diminution du nombre de cellules β affecte la production d'insuline à la baisse. Or, lorsque la réponse à l'insuline est affectée, l'hyperglycémie chronique se manifeste. De plus, la diminution de la sensibilité à l'insuline augmente le

relâchement d'AGL en circulation sanguines par les cellules adipeuses (LeRoith, 2002). Ces altérations engendrent une concurrence entre le métabolisme du glucose et des gras et provoquent une utilisation préférentielle des gras plutôt que du glucose élevant de ce fait la glycémie (Girard, 2003).

Des liens entre l'accumulation d'AGL, la sensibilité à l'insuline, l'obésité et l'inactivité physique semblent donc évidents, mais les facteurs qui initient la cascade défavorable n'ont pas été clairement démontrés dans la littérature.

2.4.4 Sensibilité à l'insuline et cellules- β .

La diminution de la sensibilité à l'insuline a été déterminée comme étant la source principale des stades précoces du DT2 (Santos et al., 2005). Récemment, les avancées scientifiques dans le domaine du DT2 ont démontré que d'autres facteurs prédominants étaient aussi impliqués. Ainsi, les cellules β -pancréatiques, qui sont les productrices d'insuline suscitent davantage l'intérêt des chercheurs.

La fonctionnalité de la cellule β peut être affectée par la réduction du nombre de cellules ou par l'altération même des mécanismes de sécrétion d'insuline. Il en résulte une diminution de la production d'insuline et une apoptose de la cellule. En effet, des études *postmortem* ont démontré une diminution du volume des cellules- β de plus de 50 % chez des patients non-diabétiques ayant une glycémie à jeun altérée (IFG) suggérant ainsi une perte significative des cellules- β avant même l'apparition du DT2 (Butler et al., 2003)

L'étude de Hong (figure 11) illustre les différences observées chez 5 groupes (de poids et glycémie normale, d'obèses ayant une glycémie normale, d'obèses IGT, d'obèses IFG, d'obèses ayant une glycémie altérée combinée IGT et IFG) au niveau de l'index de disposition (Gunasekaran et Gannon, 2011).

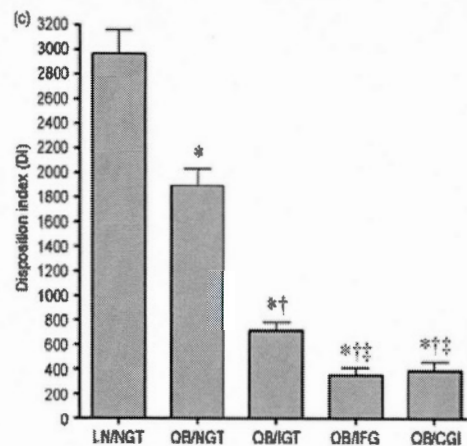


Figure 11 : *Disposition index* chez des adultes non diabétiques obèses ou de poids normal (Gunasekaran et Gannon, 2011).

Cet index est une valeur qui illustre la

relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline nous indiquant l'état physiologique du fonctionnement des cellules- β pancréatiques. Un résultat faible indique une capacité altérée d'adaptation des cellules- β aux diminutions de sensibilité à l'insuline (Ahren et Larsson, 2002).

La figure 12 illustre cette loi hyperbolique de la diminution de la sensibilité à l'insuline combinée à une activité compensatoire des cellules- β ou vice versa (Stumvoll, Tataranni et Bogardus, 2005) et ceci reste vrai chez la femme postménopausée (Ahren et Larsson, 2002). En somme, comme démontré sur la figure 11, l'état d'obésité ainsi que l'état prédiabétique influencent la

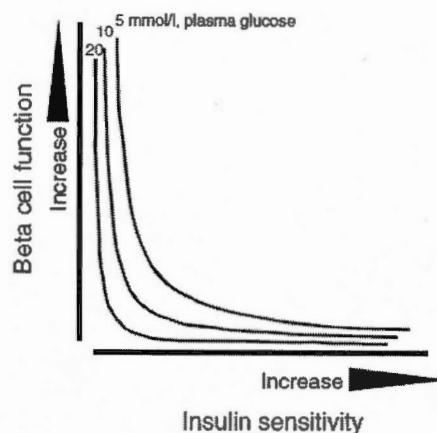


Figure 12 : Relation hyperbolique de la sensibilité à l'insuline et le fonctionnement des cellules- β (Stumvoll, Tataranni et Bogardus, 2005).

valeur de l'index de disposition. L'âge est aussi un facteur important pour la sécrétion d'insuline. En effet, selon Szoke *et al.*, cette dernière diminue de 0.7 % par année lorsqu'on avance en âge (Szoke et al., 2008). Les résultats de Chiu et al., démontrent quant à eux, un déclin du fonctionnement des cellules β à un taux de 1% par année (Chiu et al., 2000).

La figure 13 démontre de façon simplifiée les mécanismes en lien avec l'âge et la diminution de la sécrétion d'insuline (Gunasekaran et Gannon, 2011). Certains auteurs proposent que la défaillance sécrétoire des cellules β soit à la source du développement du DT2 (Mari et al., 2010). De ce fait, les interventions ayant comme cible non seulement l'amélioration de la

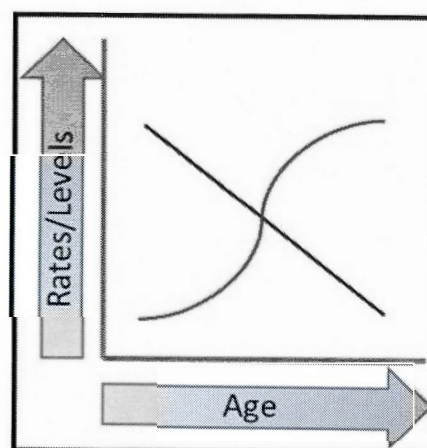


Figure 13 : Lien entre âge et le niveau des cellules B (Gunasekaran et Gannon, 2011).
Régénération cellulaire ■ Apoptose ■

sensibilité à l'insuline, mais également l'amélioration du fonctionnement cellules β -pancréatiques sont nécessaires. Néanmoins, à ce jour, seulement une étude s'intéresse à part entière au fonctionnement des cellules β mis en relation avec l'activité physique. (Slentz et al., 2009)

2.5. Méthodes d'évaluations du fonctionnement β -pancréatique

En plus d'être limité au niveau des connaissances sur la réponse des cellules β à un programme d'entraînement en résistance, la communauté scientifique n'a pas encore standardisé aucune méthode pour évaluer le fonctionnement β pancréatique.

Cependant, plusieurs sont proposées permettant d'évaluer la capacité du corps humain à gérer la glycémie en mesurant la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline. Certaines sont plus rapides, abordables et moins invasives tandis que d'autres sont plus longues et complexes. Le choix de la méthode dépend du niveau de précision nécessaire (ex : diagnostic clinique ou à des fins de recherche).

La table 1 présente les forces et faiblesses de chacun des principaux tests d'évaluation utilisés actuellement dans les protocoles de recherche. Le choix du test sera fait en fonction des différents objectifs de recherche et des paramètres étudiés. Par exemple la mesure de la sensibilité à l'insuline serait faite avec un clamp tandis que, pour un objectif clinique de diagnostique l'intérêt du médecin serait porté plutôt sur la valeur de la glycémie 120 minutes après l'administration d'une dose de 75 g de glucose.

Table 1 : Méthodes de mesures de la sensibilité à l'insuline et du fonctionnement des cellules β -pancréatiques (Cobelli et al., 2007; DeFronzo, Tobin et Andres, 1979).

Tests	Méthode	Échantillons	Mesure Physiologique /Simplicité	β -cell	SI
Mesures à jeun	Prises de sang à jeun (Glycémie et insulinémie)	Une mesure	Oui/Oui	Oui, mais limité	Oui, mais limité
Clamp Hyperglycémique (Sécrétion insuline)	Infusion de glucose de 125 mg/dl au dessus du niveau basal; glycémie maintenue par infusion à un niveau donné.	Différent	Non/Non	Oui <i>"gold standard"</i>	Oui avec un modèle
Clamp Euglycémique Hyperinsulinémique (Sensibilité à l'insuline)	Infusion d'insuline maintenue à 100mu/U et glycémie maintenue à un niveau donné.	Différent, au 5 ou 10 minutes	Non/Non	Non	Oui <i>"gold standard"</i>
IVGTT (Sécrétion insuline)	Infusion par intraveineuse de glucose.	Mesures prises à 0, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75 min	Non/Non	Oui	Oui, mais limité
HGPO standard (Test clinique)	Ingestion de 75 g de glucose	Mesures prises à 0, 30, 60, 90, 120 min.	Oui, mais sans nutriments /Oui	Oui, mais limité	Oui, mais besoin de modèle
2h Meal	Absorption d'un repas avec concentration de glucose connue	Idem a l'HGPO	Oui/Oui	Oui, mais limité	Oui, mais besoin de modèle

2.6. Interventions possibles

2.6.1. Activité physique et bienfaits

Les avantages généraux d'être actif physiquement peuvent s'apprécier par la diminution des risques de développer des MCV, des risques de mortalité ou de morbidité précoce, mais surtout, par l'amélioration de la qualité de vie lors du vieillissement (Huffman, 2010). Plusieurs études indiquent que la pratique sur une base régulière (au minimum 2 séances d'environ 1 heure chacune d'intensité modérée par semaine) d'activité physique (AP) évite la prise de poids menant à l'obésité et favorise ainsi le maintien d'un poids optimal pour la santé (Coakley et al., 1998; Chaput et al., 2010). Des bénéfices importants sont observés sur le plan de la santé cardiovasculaire avec l'AP, notamment, elle peut contribuer au contrôle de la pression artérielle. Selon la revue de littérature d'Arroll et Beaglehole qui a révisée 22 articles sur l'AP (principalement entraînement en endurance) et son effet sur la pression artérielle, l'AP permettrait de diminuer en moyenne de 6 et 7 mm Hg pour la pression systolique et diastolique respectivement (Arroll et Beaglehole, 1992). La majorité de ces études ont été réalisées avec un protocole d'entraînement en endurance à raison d'un minimum de 2 fois par semaine pour une période d'au moins 12 semaines. De plus, la pratique d'AP améliore plusieurs des capacités physiques. En effet, il a été remarqué par Levinger et al., en 2007 chez une population de 55 individus de 50.8 ans que 10 semaines d'entraînement en résistance améliorait la force et la masse musculaire, la qualité de vie et la capacité à performer dans les activités de la vie quotidienne (Levinger et al., 2007). Sur le plan de la psychologie,

des observations sur la femme ménopausée (n=164, sédentaires, 42-58 ans) suggèrent que l'AP favorise une meilleure santé mentale et augmente l'estime de soi (Elavsky, 2009). Elavsky en 2009 a remarqué que les bienfaits psychologiques de l'AP se prolongeaient même plus de 2 ans après l'intervention de marche et de yoga de 4 mois.

Les recommandations concernant la pratique d'activité sont très larges. Selon l'association canadienne de la physiologie de l'exercice : « pour les adultes de 18 à 64 ans, au moins 150 minutes/semaine d'activité physique aérobie d'intensité modérée à élevée par séances d'au moins 10 minutes. Il est également bénéfique d'intégrer des activités pour renforcer les muscles et les os et faisant appel aux groupes musculaires importants au moins 2/semaine. S'adonner à encore plus d'activité physique entraîne plus de bienfaits pour la santé » (CSEP, 2011).

2.6.2 Activité physique et complications métaboliques

Pour ce qui a trait à la prévention et le contrôle du DT2 via une intervention en activité physique, la principale cible est l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Pour y arriver, plusieurs types d'activité physique sont proposés (endurance (EE), résistance (ER), circuit (ex : 3 séries de 5 exercices en résistance sollicitant toutes les masses musculaires principales exécutés de façon consécutive sans pause

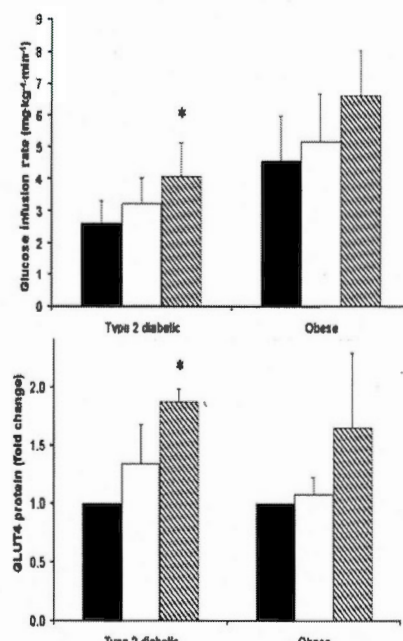


Figure 14: Effet de l'AP sur le taux de disparition du glucose et le contenu en GLUT 4 Pré ■ 1 □ 7 jours ▨ d'entraînement sur ergocycle (O'Gorman et al., 2006).

mixte (endurance et résistance dans la même séance), corps et esprit (ex :yoga)). En effet, comme illustré par la figure 14, une étude d'O'Gorman en 2006 démontre une amélioration significative en seulement 7 jours d'entraînement sur ergocycle (EE) à 75 % de la consommation maximale d'oxygène chez de patients diabétiques de type 2 sur le contenu musculaire de GLUT4 ainsi qu'une meilleure élimination du glucose (O'Gorman et al., 2006).

D'autres ont remarqué des avantages équivalents concernant les améliorations du métabolisme du glucose avec l'ER en comparaison avec d'autres types d'interventions (Szoke et al., 2008). Parallèlement, Bweir *et al.* ont constaté une diminution plus importante du HbA1c (mesure qui est également acceptée pour établir le diagnostic du DT2 (Mannarino, Tonelli et Allan, 2013)) lors d'un ER en comparaison avec un EE chez des personnes diabétiques de type II (Bweir et al., 2009). Les résultats illustrés sur la figure 15 suggèrent que, d'autres types d'intensité et d'exercices pourraient être bénéfiques au niveau des changements physiologiques observables avec le vieillissement (risques de DT2) chez une population de femmes obèses postménopausées.

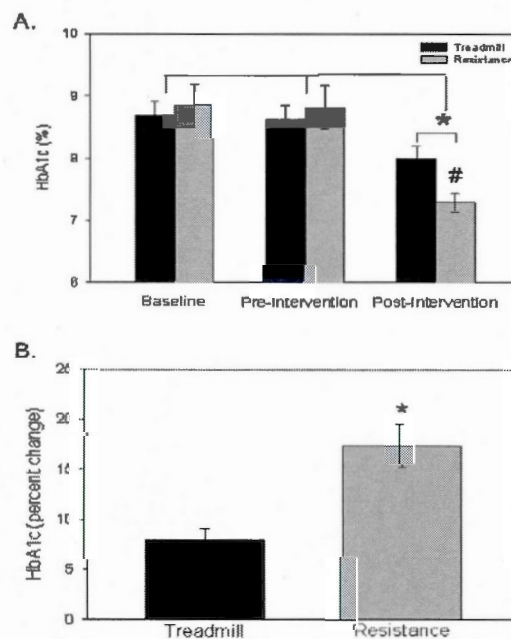


Figure 15 : Diminution du HbA1c lors de 10 semaines d'ER ou d'EE (Bweir et al., 2009).

Dans le même ordre d'idée, une étude de Burns et al., en 2007 note la présence d'une non-réponse après 3 mois d'entraînement en endurance chez une population de personnes obèses sévèrement insulino-résistante, justifiant une différente approche avec cette population (Burns et al., 2007). Somme toute, après une lecture approfondie, la littérature scientifique nous informe que le type d'exercice le plus utilisé est l'EE ou l'exercice combiné, car les avantages cardiométaboliques semblent généralement plus marqués (Strasser et Schobersberger ,2010). Il demeure que l'ER seul améliore aussi des composantes intéressantes au niveau de la prévention du DT2 par son influence importante au niveau de la sollicitation musculaire et ses avantages sont bien distincts d'autres types d'entraînement (Bweir et al., 2009; LeBrasseur, Walsh et Arany, 2011; Leite et al., 2010).

2.6.3 Activité physique et cellules β -pancréatiques

Une des rares études qui s'intéresse à part entière à l'amélioration du fonctionnement

des cellules β avec l'entraînement a

été réalisé avec un protocole d'EE.

Slentz *et al.*, en 2009 ont remarqué

que l'intensité influençait de

différentes façons les résultats

(expliqués ci-dessous) chez des

personnes obèses et sédentaires

d'âges variant de 45 à 60 ans, avec

une durée d'intervention de 8 mois

sur tapis roulant ou elliptique. Des 3

groupes qui ont été formés

(*low volume + moderate intensity* :

totalisant 12 miles par semaine

($n=57$), *low volume + vigorous intensity* : totalisant 14 miles par semaine ($n=58$),

high volume + vigorous intensity : totalisant 20 miles par semaine ($n=64$)) c'est le

groupe *low volume + vigorous intensity* qui induit une meilleure amélioration au

niveau de l'index de disposition (Slentz *et al.*, 2009). Ce résultat qui est associé à une

moins grande dépense énergétique que les 2 autres conditions suggère une

implication de l'intensité de l'EE dans la nature des résultats. Les résultats sont

illustrés par la figure 16.

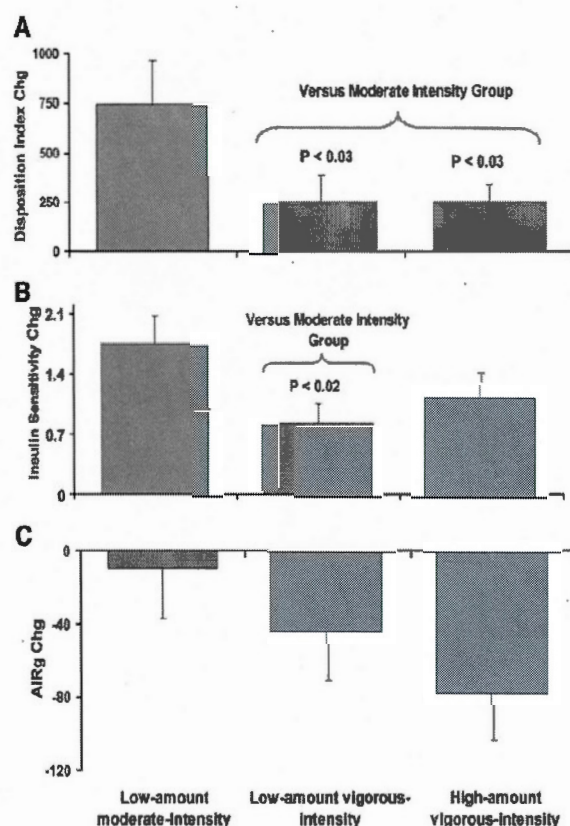


Figure 16 : Effets d'un EE des 8 mois à différentes intensités chez l'adulte obèse et sédentaire (Slentz *et al.*, 2009).

2.6.4. Entraînement en résistance, sensibilité à l'insuline et fonctionnement des cellules β -pancréatiques

Comme abordé dans les sections précédentes, le rôle de l'AP physique dans la prévention du DT2 est considérable. Cependant, peu d'études ont recueillis des résultats sur son rôle en isolation sur le fonctionnement des cellules β . Néanmoins dans la littérature, des améliorations de la sensibilité à l'insuline ont été observées avec une intervention en activité physique et plus spécifiquement avec l'ER (DeFronzo et al., 2011). L'ER est recommandé comme stratégie de modification des habitudes de vie pour contrôler le DT2, via le maintien d'une glycémie adéquate (Hordern et al., 2012). Son effet sur le fonctionnement des cellules β n'a toutefois pas été bien exploré dans la littérature, à notre connaissance, seulement quelques études (Slentz et al., 2009; Bacchi et al., 2012; Hansen et al., 2012) adressent la question d'activité physique et d'amélioration de fonctionnement des cellules β .

Strasser suggère que l'ER est une intervention qui est au moins aussi efficace que l'EE au niveau de la diminution de risques cardiovasculaires chez l'individu diabétique de type II puisque des effets bénéfiques chez 2 groupes de femmes suivant des protocoles

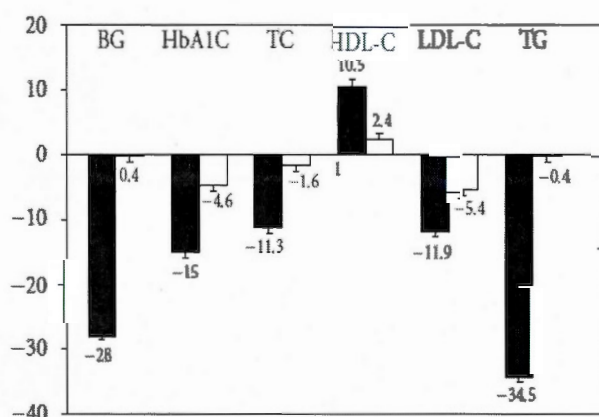


Figure 17: Améliorations des facteurs de risques cardiovasculaires. □ Endurance ■ Résistance (Strasser et Schobersberger, 2011).

différents (ER vs EE) suite à une perte de poids ont été notés. Les résultats apparaissent sur la figure 17. Néanmoins, le groupe auquel était attribué l'ER, a engendré davantage d'améliorations au niveau des facteurs de risques associés aux MCV après avoir suivi un programme de restriction calorique de 6 mois (Strasser et Schobersberger, 2011).

Or, l'ER, par l'importance de l'implication musculaire, et par opposition à d'autres types d'interventions, améliore significativement ces composantes (Bweir et al., 2009; LeBrasseur, Walsh et Arany, 2011). Par exemple, Bweir *et al.*, en 2009 ont montrés un meilleur contrôle glycémique chez les diabétiques de type II (n=20 âge moyen 53.5 ans) après 10 semaines d'ER (7 appareils, 3 séries, 8-10 répétitions, charges ajustées en fonction des pourcentages de fréquences cardiaques correspondantes à l'autre protocole d'EE) en comparaison avec un EE sur tapis roulant (65 % à 75 % des fréquences cardiaques maximales durant de 20 à 30 minutes).

De plus, les diminutions d'adiposité viscérale suite à une intervention d'ER mentionnée dans la revue de littérature de Strasser, pourraient suggérer une amélioration potentielle du fonctionnement des cellules β -pancréatiques par une moins grande infiltration viscérale des acides gras (Strasser et Schobersberger, 2010). La plupart des études rapportées dans cette revue de littérature sont réalisées avec des populations d'individus âgés et obèses et sont d'une durée variant de 16 à 25 semaines à raison de 2 ou 3 fois par semaines pour une durée d'une heure. Cependant,

le nombre de séries, de répétitions ainsi que l'intensité des protocoles d'ER sont d'une grande variation. Ainsi, ils concluent que les recommandations lors d'ER devraient être de 2 à 3 sessions par semaines, 8 à 12 répétitions par séries avec une intensité supérieure à 60 % du 1RM (1 répétition maximale-charge pouvant être soulevé qu'une seule fois) pour engendrer des plus grands gains de masse et de force musculaires (Strasser et Schobersberger, 2010). Cette forme d'entraînement semble donc être une intervention intéressante et efficace ainsi qu'une alternative non pharmacologique pouvant intervenir sur les facteurs d'intérêts de ce projet.

En ce qui concerne l'amélioration du fonctionnement des cellules β , les 2 études suivantes ont étudié l'effet de l'ER. La première a été réalisé avec une population ($n=18$, hommes et femmes, 33-60 ans) en situation d'embonpoint à risque de développer le DT2. Deux protocoles de 4 mois d'ER différents (ERT *endurance resistance training* protocole conventionnel 40-65% 1RM et MRT *maximal resistance training* protocole maximal 60-85% 1RM) ont permis de conclure des effet bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline ainsi que sur la production d'insuline (voir figure 19) et que l'ER pourrait faire parti des recommandations primaires chez les personnes à risque de développer le DT2

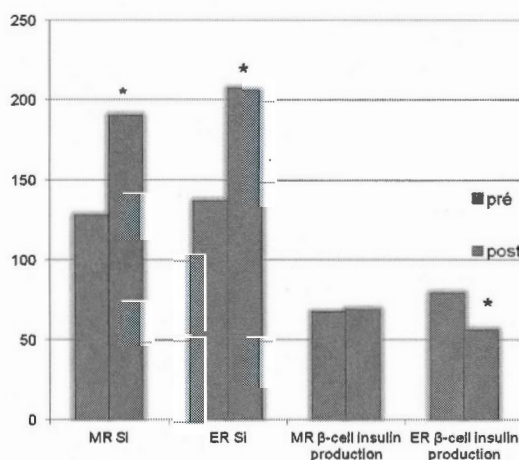
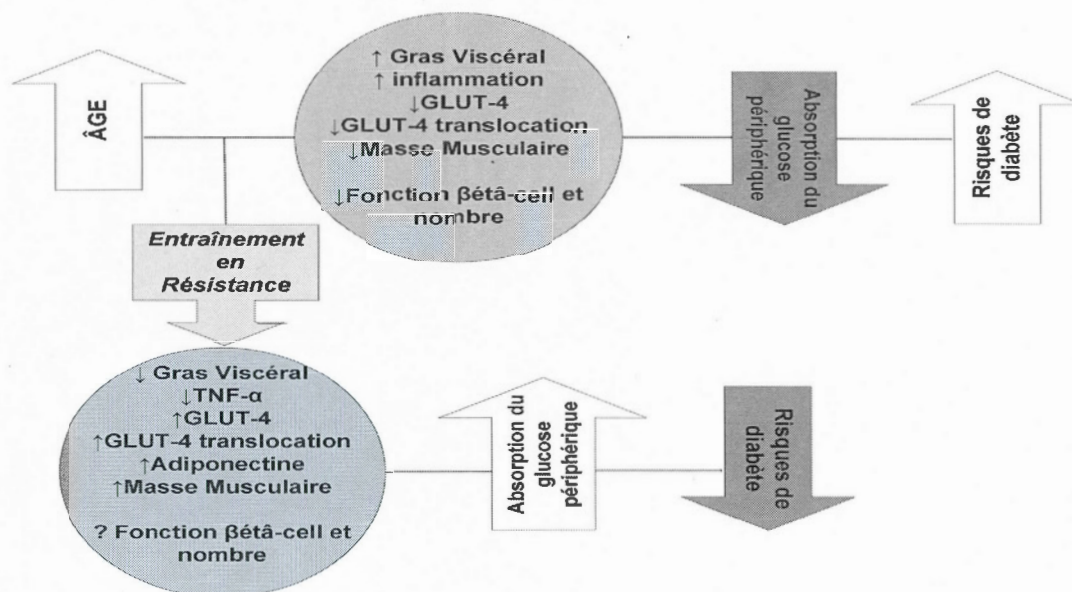


Figure 19 : Effets de MRT et ERT sur la SI et la production d'insuline. (Hansen et al., 2012)

(Hansen et al., 2012). La deuxième étude a été réalisée avec un échantillon de 40 sujets récemment diagnostiqués diabétiques de type II, sédentaires, de 40 à 70 ans avec un IMC de 24 kg/m² à 36 kg/m². Les participants de cette étude ont été divisés en 2 groupes et ont subi un programme d'intensité équivalente d'EE ou d'ER de 4 mois. Ils ont observé des changements semblables pour les 2 groupes pour l'amélioration de la sensibilité à l'insuline ainsi que la diminution de gras viscéral. Cependant, les résultats concernant le fonctionnement des cellules β sont contradictoires avec l'étude de Hansen puisqu'ils n'ont pas observé de changement suite à l'intervention (Bacchi et al., 2012). Il est possible que le statut diabétique des participants de l'étude Bacchi et al., soit l'élément responsable de l'écart de leur résultats concernant le fonctionnement des cellules β .

En résumé, en ce qui concerne ce projet, le choix d'un protocole d'ER chez cette population se justifie par ses effets pour contrer la perte de masse et de force musculaires, pouvant augmenter les risques de développer le DT2 et l'obésité abdominale que vivent les femmes obèses postménopausées comme démontré sur la figure 20 (Kyle et al., 2011). Il semble que la sensibilité à l'insuline puisse être également améliorée par ce type d'exercice (Bacchi et al., 2012). Pour ce qui est de l'amélioration du fonctionnement des cellules β avec un protocole d'entraînement en résistance, la littérature est contradictoire; ce questionnement nécessite d'être étudié davantage.

Figure 20 : Effets de l'âge et l'ER sur le DT2



3. OBJECTIFS

- 1) Étudier l'effet d'un ER de 4 mois sur le niveau fonctionnement des cellules β pancréatiques chez la femme obèse postménopausée.
- 2) Déterminer si les participantes β^- (tertile le plus bas) répondent mieux à l'entraînement au niveau des améliorations de la composition corporelle et du bilan métabolique comparativement aux femmes β^+ (tertile le plus haut).

4. HYPOTHÈSE

Nous émettons l'hypothèse que 4 mois d'entraînement en résistance amélioreront le fonctionnement des cellules β pancréatiques chez la femme obèse postménopausée. De plus, les femmes avec un profil β - avant de commencer le protocole, auront un potentiel d'amélioration plus élevé, ce qui devrait se traduire par des changements plus marqués au niveau des améliorations du fonctionnement des cellules β .

5. MÉTHODOLOGIE

5.1. Recrutement et critères d'inclusion/exclusion :

Les femmes postménopausées sont plus susceptibles d'avoir des complications métaboliques donc, quatre-vingt-dix femmes obèses sédentaires postménopausées ont été recrutées par publicité dans les journaux pour cette étude. Une boîte vocale ainsi qu'une adresse électronique ont été offertes afin de pouvoir être en contact avec les participantes intéressées. Les femmes volontaires devaient répondre aux critères d'inclusion suivants : un IMC entre 30.0 et 40.0 kg/m², âgées de 50 à 70 ans, non-fumeuses, sédentaires (moins de 2 h d'activité physique structurée par semaine), ménopausées (arrêt des menstruations depuis au moins une année consécutive), consommation d'alcool modérée (2 verres ou moins par semaine). Les volontaires ont été exclues si elles possédaient l'un ou plusieurs des critères d'exclusion suivant : fluctuation de poids (plus de 2 kg depuis les 4 dernières semaines), antécédents de maladies cardiovasculaires, diabétique de type 2, traitement de hormonal de synthèse (THS), problèmes orthopédiques et médication contre des problèmes cardiaques. Après avoir lu et signé le formulaire de consentement, approuvé par le comité d'éthique de l'Institut de Recherche Clinique de Montréal (IRCM), les volontaires ont été invitées à l'IRCM pour une première série de tests.

5.2. Répartition des groupes

Les 79 femmes ont été recrutées et réparties dans 2 groupes aléatoirement soit témoin (1/3; n=28) ou exercice (2/3; n=51). Le taux d'abandon de cette étude est de 11,76% pour le groupe exercice et 21.43 % pour le groupe contrôle. Pour répondre au

deuxième objectif les 51 participantes du groupe exercice ont été redivisées en tertile selon leur niveau de fonctionnement β -pancréatique; le plus faible et le plus élevé des tertiles ont été conservés pour former 2 groupes totalisant 17 participantes par groupe ($\beta+$ et $\beta-$).

5.3. Procédures (journées de test)

Nous avons évalué 79 femmes postménopausées, obèses et sédentaires. Les participantes ont suivi un programme d'entraînement progressif en musculation pendant 4 mois (environ 1h, 3X/semaine). Les journées d'évaluation ont été réalisées au début et à la fin de l'étude (après 4 mois) par le même intervenant à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM).

Après un jeûne de 12h, un échantillon sanguin a été prélevé afin d'obtenir les mesures à jeun de la glycémie et de l'insuline ainsi que de déterminer si la participante était ménopausée par le taux hormonal de FSH (*follicle stimulating hormone*). Le profil insulinémique et glycémique ainsi que la sensibilité à l'insuline (temps 0, 30, 60, 90 et 120 minutes) ont été évalués à partir d'une l'HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale). La composition corporelle (masse maigre, masse grasse) a été mesurée par absorption biphotonique à rayons X (DEXA). Le tour de taille à l'aide d'un ruban à mesurer. La force musculaire a été évaluée par un test de force d'une répétition maximale (1-RM) en utilisant des appareils de musculation (e.g. *leg press* et *chest press*). Finalement, la dépense énergétique a été mesurée à l'aide d'un brassard Armband Sensewear portable durant 7 jours consécutifs. Les participantes ont reçu

comme instruction de garder les mêmes habitudes alimentaires qu'à la normale tout au long du protocole, un suivi téléphonique mensuel a été fait pour le prendre une mesure de poids. Suite aux journées de tests pré étude les participantes ont été aléatoirement divisées en 2 groupes. Au préalable, le code E pour exercice (2/3 des enveloppes) ou T pour témoin (1/3 des enveloppes) a été placé dans 79 enveloppes au ratio de 1:3. Toute cette procédure a été réalisée par une personne neutre et à l'aveugle. Les participantes devaient choisir une enveloppe et l'ouvrir pour découvrir dans quel groupe elles seraient placées.

5.4. Entraînement en résistance

Les participantes du groupe exercice ont été soumises à un programme d'entraînement à raison de 3 séances non consécutives (lundi, mercredi et vendredi) par semaine sur une période de 16 semaines. Lors de l'entraînement, les participantes ont porté un moniteur de fréquence cardiaque pour les mesurer tout au long de la séance. Les 3 premières semaines d'entraînement ont été consacrées à l'adaptation de la participante aux appareils de musculation. Des tests de force d'une répétition maximale ont ensuite été exécutés à la 4^e semaine d'entraînement. Par la suite, les entraînements ont été faits avec une charge correspondant à 80 % de leur 1-RM respectif.

La séance a débuté par un échauffement général de 10 minutes à la marche sur le tapis roulant. Le programme de musculation a été composé des exercices suivant : 1) développé des jambes; 2) développé des bras; 3) tirage vertical; 4) développé

d'épaule; 5) flexion des coudes et 6) l'extension des triceps. Ces exercices permettent de solliciter les principaux groupes musculaires du corps. Le nombre de séries et de répétitions à compléter était variable au courant des 16 semaines d'entraînements. Un temps de repos d'environ 1 minute a été attribué entre chaque série. La séance d'entraînement s'est terminée par 5 minutes de retour au calme inactif. Chaque séance d'exercice a été supervisée par un kinésologue pour une progression sécuritaire et optimale.

5.5.Mesures

A) Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Une HGPO a été faite dans la matinée suite à 12 h de jeûne. Soixante-quinze grammes de glucose ont été ingérés selon le protocole de l'Association américaine de diabète (American Diabetes Association, 2004). Les échantillons de sang ont été collectés à l'aide d'un cathéter veineux implanté dans la veine antécubitale ainsi qu'un tube « vacutainer » contenant du EDTA (gel anticoagulant) aux temps 0, 30, 60, 90 et 120 (minutes). L'insuline sera mesurée aux temps 0, 30, 60, 90 et 120 (minutes), selon la méthode « automated radioimmunoassay » (Medicorp, Montreal, Canada) et la glycémie a été mesurée sur place à l'aide du Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instrument, Irvine, CA, USA). Au total, 80 ml de sang ont été prélevés. Le but de ce test est d'identifier les sujets qui sont diabétiques et de mesurer la sensibilité à l'insuline. Suite à ce test, les participantes qui ont une glycémie à jeun au-dessus de 7.0 mmol/l ou à n'importe quel moment au-dessus de 11.0 mmol/l, ont été exclues du projet et référées à un médecin.

B) Sensibilité et résistance à l'insuline

Pour mesurer la sensibilité à l'insuline, l'équation de Matsuda (index de sensibilité à l'insuline) soit : $10\,000 / [\text{racine carrée de (glycémie à jeun (mg/dl) * insuline à jeun (}\mu\text{UI/ml)} * \text{glycémie moyenne de tous les temps (mg/dl) * insuline moyenne de tous les temps (}\mu\text{UI/ml)})]$ a été utilisée (Matsuda et DeFronzo, 1999). Comme mesure de sensibilité, l'équation de Stumvoll a aussi été utilisée : $0.222 - (0.0333 * \text{IMC}) - (0.0000779 * \text{insuline T120}) - (0.000422 * \text{âge})$. La résistance à l'insuline a été également calculée à partir de l'indice d'HOMA (glycémie à jeun * insuline à jeun/22.5). Ce modèle se compare aux autres modèles et offre l'avantage d'utiliser un seul échantillon de plasma sans pratiquer d'HGPO.

C) Fonctionnement des cellules β

Trois formules ont été utilisées pour évaluer le fonctionnement des cellules β -pancréatiques et issues de l'HGPO. L'utilisation d'une HGPO pour évaluer le niveau de fonctionnement des cellules- β a été validée par Cobelli *et al.* en 2007. **1)** Le HOMA- β cell ($20 \times \text{insuline à jeun } \mu\text{U/ml (glycémie à jeun - 3.5)}$) a servi de mesure statique, car elle utilise des valeurs à jeun seulement. La formule de HOMA- β est une relation hyperbolique entre la sensibilité et la sécrétion d'insuline qui nous permet de mesurer le fonctionnement des cellules β -pancréatiques (Wallace, Levy et Matthews, 2004). **2)** « *Early phase insulin secretion; 1st and 2nd phase* ». Selon Stumvoll *et al.* en 2001, ces deux formules nous permettraient d'évaluer la sécrétion d'insuline. Ces formules nous ont servis de mesure dynamique, car, elles prennent en considération l'évolution des variations de l'insuline et de la glycémie dans le temps. Les formules

de « *1st and 2nd phase insulin secretion* » ont été validées avec une mesure de référence (IVGTT) comme étant les meilleures formules (*1st phase* : $r = 0.78$, *2nd phase* $r = 0.79$) pour évaluer la sécrétion d'insuline avec des valeurs dérivées d'une HGPO **2.a)** « *1st phase insulin secretion* » $1.283 + 1.829 \times \text{insuline}_{30} \text{ pmol/l} - 138.7 \times \text{glucose à jeun mmol/l} + 3.77 \times \text{insuline à jeun pmol/l}$. **2.b)** « *2nd phase insulin secretion* » $28 + 0.4164 \times \text{insuline}_{30} \text{ pmol/l} - 26.07 \times \text{glucose}_{30} \text{ mmol/l} + 0.9226 \times \text{insuline à jeun pmol/l}$. **3)** Le « *disposition index* » : HOMA* HOMA β -cell nous a permis de mesurer la capacité compensatoire des cellules β à la diminution de la sensibilité à l'insuline. L'utilisation de ces formules ou index ont été validé par Utzschneider *et al.* en 2009 ainsi que par Hanson *et al.* en 2000. Ces formules seront calculées à partir des mesures de glycémies et d'insuline prise à jeun et au temps 30 post charge de 75 g en glucose (HGPO).

D) Composition corporelle

La quantité de masse grasse, de masse maigre, la densité osseuse et le poids total ont été déterminés par DEXA (version 6.10.019; General Electric Prodigy Lunar Corporation, Madison, WI). Le sujet est demeuré couché sur une table d'examen, vêtu d'une jaquette d'hôpital, tandis qu'un rayon X à faible densité a balayé son corps pendant environ 10 minutes. Le risque de ce test se situe au niveau de l'exposition aux rayons X. Cette exposition se chiffre à 0,03 millirem pour le DEXA, ce qui est inférieur à l'exposition ambiante naturelle pour une journée et qui représente moins que le dosage maximum permis de 5 millirems par année. La taille en position debout

a été mesurée en utilisant un stadiomètre au mur (Perspective Enterprises, Portage, MI). Ensuite, l'IMC a été calculé ($[\text{masse corporelle (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}]$).

E) Circonférence de la taille

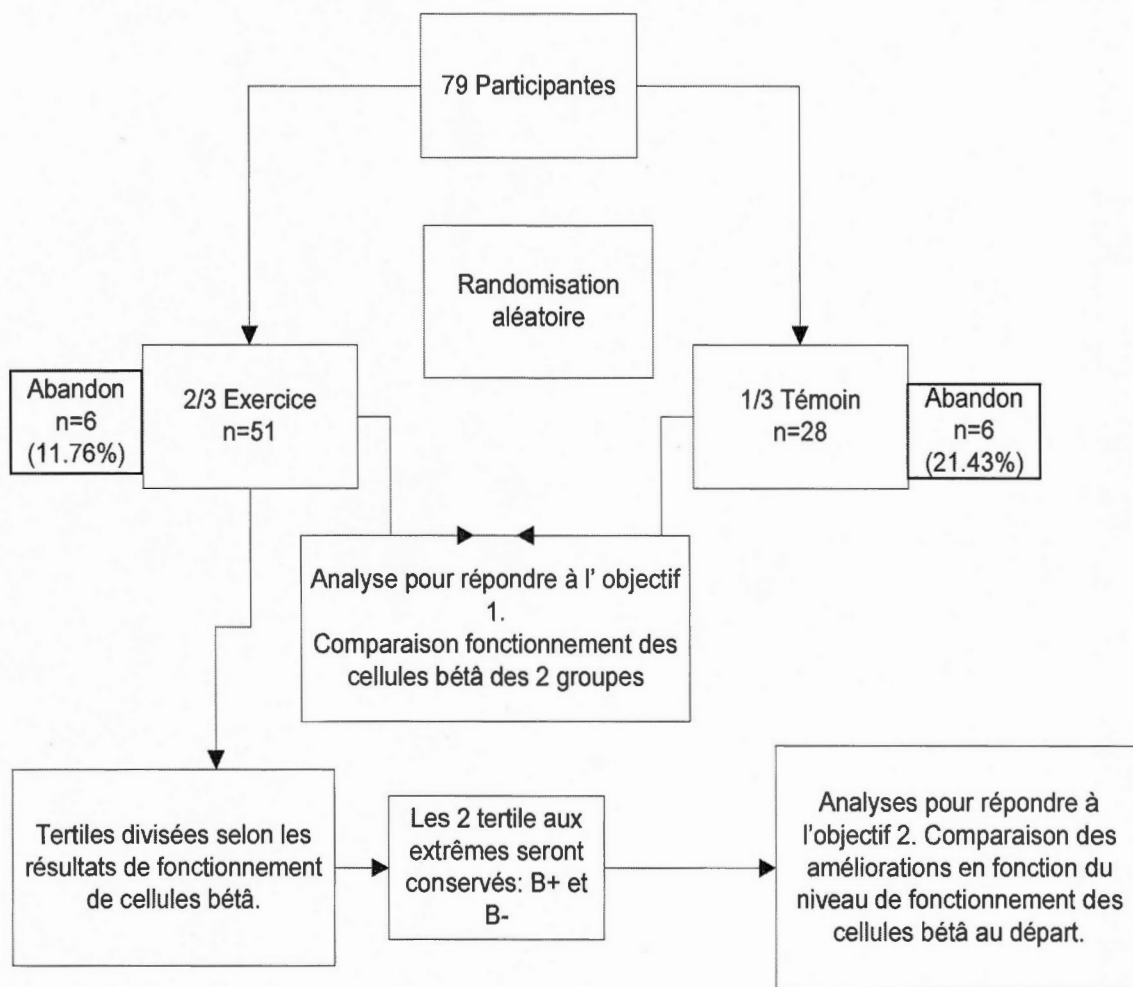
La circonférence de la taille a été mesurée à l'aide d'un ruban à mesurer, avec une précision de 0,5 cm, selon les directives standardisées de Norton et Olds (2000). La mesure du tour de taille a été prise en encerclant la personne à l'aide du ruban à mesurer au niveau de l'épine antéro-supérieure de la crête iliaque. La mesure a été prise 3 fois par le même évaluateur au début et à la fin des 16 semaines d'intervention afin d'éviter la variabilité humaine de cette mesure. La valeur moyenne des 3 prises a été notée comme valeurs sources, sauf si l'une diffère extrêmement des deux autres valeurs. Dans ce cas, la valeur qui diffère a été exclue et la moyenne a été faite à partir des deux autres mesures.

F) Dépense énergétique

La dépense énergétique a été mesurée à l'aide d'un brassard ArmBand SenseWear portable (HealthWear Bodymedia, Pittsburgh, PA). La dépense énergétique totale quotidienne ainsi que la dépense énergétique due à l'activité physique ont été déterminées à partir du brassard ArmBand SenseWear portable (5 x 3 x 2 cm) porté pendant 7 jours consécutifs. Pour la prise de données, le brassard portable utilise un accéléromètre à 2 axes, un capteur de réponse galvanique de la peau, un capteur de température corporelle et un capteur de température ambiante. Plusieurs données, telles que le poids corporel, la taille, la main dominante, tabagisme (fumeur ou non-fumeur) seront utilisées pour calculer la dépense énergétique. Le brassard a été

installé à l'arrière de la partie supérieure du bras droit (sur le triceps au milieu de l'humérus) de chaque sujet. Toutes les participantes ont été informées de la manière pour retirer et installer le brassard, car il a été porté en permanence, sauf pour toute activité aquatique ainsi que pour le bain ou la douche. Cette méthode pour mesurer la dépense énergétique a été validée par plusieurs études et est connue comme étant comparable à 92 % avec la technique d'eau doublement marquée (Polzien et al., 2007; St-Onge et al., 2007; Welk et al., 2007; Mignault et al., 2005; Jakicic et al., 2004).

5.6 Devis d'analyse



6. ANALYSES STATISTIQUES

6.1 Analyses

Des analyses descriptives ont été pratiquées pour illustrer les caractéristiques physiologiques des participantes. Un test-T a été pratiqué afin de vérifier s'il y a des différences significatives entre les participantes des deux groupes pré et post intervention. Une analyse de la variance à mesures répétées (2X2 ANOVA) a été utilisée pour détecter les changements du fonctionnement des cellules β avec l'entraînement (effet de temps; avant et après la période d'entraînement) et entre les groupes (interaction temps/groupe; témoin vs exercice). Lors d'une analyse subséquente, 2 groupes ont été formés; les participantes du groupe exercice seulement ont été ensuite subdivisées selon leurs résultats de fonctionnement des cellules β au pré test en tertiles ($\beta+$, $\beta-$). Seulement les plus hauts et bas quartiles ont été conservés. Les mêmes analyses statistiques (2X2 ANOVA) ont été pratiquées pour l'analyse des résultats de ces sous-groupes et un facteur de correction (du nbre de pas par jour) à été appliqué aux variables du fonctionnement de cellules β .

6.2 Taille de l'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire a été fait à partir d'une des variables principales qui est la première phase et la seconde phase de sécrétion d'insuline (*first and second phase insulin secretion*). Ces formules mesurant la sécrétion d'insuline ont démontré les plus fortes corrélations avec la méthode du clamp hyperglycémique qui est décrite comme mesure de référence « *gold standard* » pour mesurer la sécrétion d'insuline ($r=0.78, 0.79$ respectivement) (Stumvoll et al., 2001). De plus,

l'étude de Slentz *et al.*, en 2009, a démontré une amélioration de 14.9% sur la sécrétion d'insuline avec une intervention en activité physique. Considérant une erreur alpha (bilatérale) de 5 % et une puissance de 80 %, étant donné qu'un delta de 15 % de sécrétion d'insuline est cliniquement significatif et réaliste (Hanson *et al.*, 2000), la taille de l'échantillon par groupe nécessaire est de 12 participantes par groupes ($\beta+$ et $\beta-$).

Toutefois, par expérience dans notre laboratoire et selon la littérature consultée, nous avons prévu un taux d'abandon de 20 %. C'est donc pour cette raison que nous recruterons 60 participants pour cette étude afin de pallier aux abandons. La taille de l'échantillon a été calculée en utilisant le logiciel statistique « Jump Package ».

Le nombre de participantes recrutées surpasse le nombre de participantes nécessaire selon le calcul de puissance car ce projet fait partie d'une large étude. Nous avons donc inclus la totalité des participantes recrutées pour apporter une meilleure puissance statistique

7. PERTINENCE

À notre connaissance, cette étude est la première à étudier l'effet d'un programme d'entraînement en résistance sur les composantes métaboliques via l'amélioration du fonctionnement des cellules β -pancréatiques. De plus, ce projet nous a permis de vérifier si cette intervention non pharmacologique est bénéfique pour cette population. Collectivement, l'avancement scientifique dans ce domaine peut donc avoir d'importantes retombées sur les recommandations d'entraînement proposées lors d'une intervention ayant comme objectif la prévention du DT2. Finalement, d'autres études devraient s'intéresser aux effets combinés de ce type d'entraînement, par exemple, en y ajoutant un volet suivi nutritionnel et utilisant un protocole qui vise la dépense énergétique afin de vérifier l'étendue des résultats.

8. RÉSULTATS

Les caractéristiques physiques des participantes des groupes exercice vs témoins sont présentées dans le tableau 1, les caractéristiques métaboliques dans le tableau 2 et les indices de fonctionnement des cellules β -pancréatiques dans le tableau 3. Les valeurs ne montrent aucune différence à pré intervention (T-test indépendant) entre les participantes des deux groupes à exception de la sensibilité à l'insuline calculé avec l'équation de Stumvoll (0.41 pour le groupe exercice vs 0.58 pour le groupe témoin; $p < 0.05$). Après l'intervention, des différences significatives ont été observées dans les deux groupes soit témoin et exercice (ANOVA effet de temps) pour les variables suivantes : une diminution du pourcentage de masse grasse (-0.5 % pour le groupe exercice et -1 % pour le groupe témoin ; $p < 0.05$), une augmentation du pourcentage de masse maigre (0.7 % pour le groupe exercice et 0.8 % pour le groupe témoin ; $p < 0.05$), ainsi que pour la masse grasse viscérale (0.1 cm³ pour le groupe exercice et -7.7 cm³ pour le groupe témoin ; $p < 0.05$).

Une différence significative s'observe entre les deux groupes suite à l'intervention (ANOVA effet de groupe) pour la masse grasse viscérale (0.1 cm³ pour le groupe exercice et -7.7 cm³ pour le groupe témoin ; $p < 0.05$) et le nombre de pas par jour (-736 pas/jour pour le groupe exercice et 1193 pas/jour pour le groupe témoin ; $p < 0.05$). Aucun effet significatif n'a été observé pour les variables concernant les caractéristiques métaboliques ni le fonctionnement des cellules β .

Ensuite, les participantes du groupe exercice ont été subdivisées en deux groupes selon leur fonctionnement β pancréatique initial; un fonctionnement β pancréatique élevé ($\beta+$) ou un fonctionnement β pancréatique faible ($\beta-$). Leurs caractéristiques physiques sont présentées dans le tableau 4, leurs caractéristiques métaboliques dans le tableau 5 et leurs indices de fonctionnement des cellules β -pancréatiques dans le tableau 6. Les valeurs montrent qu'initialement, il y avait des différences significatives entre les participantes des deux groupes (T-test indépendant) pour plusieurs variables soit, pour l'âge (62.4 ans pour le groupe $\beta+$ vs 58.1 ans pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), le glucose à jeun (5.0 mmol/L pour le groupe $\beta+$ vs 5.4 mmol/L pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), l'insuline à jeun (119.7 pmol/L pour le groupe $\beta+$ vs 42.0 pmol/L pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), l'insuline au temps 30 (734.8 pmol/L pour le groupe $\beta+$ vs 333.2 pmol/L pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), l'insuline au temps 120 (744.4 pmol/L pour le groupe $\beta+$ vs 361.4 pmol/L pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), la sensibilité à l'insuline calculé par Stumvoll (0.02 pour le groupe $\beta+$ vs 0.05 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$) et Matsuda (2.6 pour le groupe $\beta+$ vs 5.8 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), le HOMA (4.5 pour le groupe $\beta+$ vs 1.6 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$) ainsi que pour tous les indices de fonctionnement des cellules β ; la 1^{ère} phase de sécrétion d'insuline (1958.6 pour le groupe $\beta+$ vs 895.3 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), 2e phase de sécrétion d'insuline (491.9 pour le groupe $\beta+$ vs 246.3 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), l'index insulino-génique (35.1 pour le groupe $\beta+$ vs 18.5 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), le HOMA- β (280.4 pour le groupe $\beta+$ vs 77.4 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$), l'index de disposition (1276.2 pour le groupe $\beta+$ vs 136.1 pour le groupe $\beta-$; $p<0.05$) et le ratio

insuline glucose (0.22 pour le groupe β^+ vs 0.07 pour le groupe β^- ; $p<0.05$). Il est à mentionner que les différences significatives des variables du fonctionnement des cellules β pancréatiques, du glucose ainsi que de sensibilité et de résistance à l'insuline sont attribuables au devis.

Suite à l'intervention, des différences significatives ont été observées dans les deux groupes (ANOVA effet de temps) dont une diminution du pourcentage de masse grasse (48 % vs 47.5 % pour le groupe β^+ et 46.9 % vs 45.6 % pour le groupe β^- ; $p<0.05$), une augmentation de la masse maigre (49.2 % vs 49.5 % pour le groupe β^+ et 49.5 % vs 51.3 % pour le groupe β^- ; $p<0.05$) et une augmentation de la force musculaire totale par 1RM (159.3 kg vs 201.6 kg pour le groupe β^+ et 192.6 kg vs 215.7 kg pour le groupe β^- ; $p<0.05$).

Une tendance a été observée entre les deux groupe suite à l'intervention (ANOVA effet de groupe) pour la masse maigre (49.2 % vs 49.5 % pour le groupe β^+ et 49.5 % vs 51.3 % pour le groupe β^- ; $p=0.058$).

9. DISCUSSION

Ce projet avait pour but de déterminer si : 1) un entraînement en résistance de 4 mois pouvait influencer positivement le fonctionnement des cellules β du pancréas chez la femme obèse post ménopausée et 2) de vérifier si les réponses à l'entraînement pouvaient varier en fonction de l'indice de fonctionnement β pancréatique initial. Il est souligné dans la littérature que les interventions ayant comme cible les cellules β sont tout aussi importantes que celles qui visent l'amélioration de la sensibilité à l'insuline dans le traitement préventif de la maladie du DT2. Dans cette optique, l'entraînement en résistance est actuellement recommandé pour prévenir ou contrôler le DT2 par le maintien d'une glycémie adéquate (Burns et al., 2007; Hordern et al., 2012 ; Yaspelkis, 2006). L'entraînement en résistance est également reconnu comme une intervention non pharmacologique efficace permettant de contrer la perte de masse et de force musculaires ainsi que de diminuer l'obésité abdominale (importants facteurs chez la femme post ménopausée), de ce fait, pouvant diminuer les risques de développer le DT2 (Strasser et Schobersberger, 2010; Kyle et al., 2011). Pour autant, à notre connaissance, son effet sur le fonctionnement des cellules β est rare dans la littérature.

Cette étude a permis d'obtenir des données quantitatives sur des paramètres métaboliques tels la sécrétion et sensibilité à l'insuline chez un total de 79 participantes. En ce qui concerne la méthode d'identification d'un fonctionnement β pancréatique sain, il n'y a pas d'accord collectif sur la façon d'exprimer la mesure ou

l'indice qui devrait être utilisé. Nous avons donc choisi la formule de HOMA puisqu'elle est peu coûteuse, simple et facilement reproductible cliniquement étant donné qu'elle se base sur des mesures à jeun. De plus, en stade basal ou de jeûne, la balance entre la sécrétion hépatique de glucose et celle de l'insuline est régulée par les cellules β ce qui rend intéressant l'utilisation de cet indice pour mon projet (Wallace et al. 2004). Néanmoins, nous avons également inclus dans les analyses d'autres formules qui se basent sur des mesures post charge glycémique.

Sommairement, les résultats ne démontrent pas d'effet significatif sur le fonctionnement des cellules β -pancréatiques chez la femme obèse postménopausée suite à un entraînement en résistance de 16 semaines, malgré des changements de la composition corporelle. Comme mentionné par Strasser et Schobersberger en 2010, nos résultats montrent également une adaptation positive au niveau des caractéristiques physiques. En effet, nous remarquons une diminution significative de la masse grasse et de la masse grasse viscérale ainsi qu'une augmentation de la masse maigre chez le groupe exercice. Ces changements sont accompagnés d'une augmentation de 19.6 % de la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs combinés au 1-RM. Ces adaptations favorables sont contraires à la détérioration généralement observée lors de la ménopause chez la femme (diminution de la masse maigre et augmentation de la masse grasse) (Leite et al., 2010; Maltais, Desroches et Dionne, 2009). De plus, elles sont liées à une meilleure santé métabolique ainsi qu'à l'augmentation de la force musculaire, contribuant au maintien des capacités

fonctionnelles (LeBrasseur, Walsh et Arany, 2011; Levinger et al., 2007). Comme mentionné dans la revue de littérature de Kyle et al., en 2011 et Leite et al., en 2010 l'entraînement en résistance (de 16 à 24 semaines, 3 fois/semaine, 85 % du 1RM, 3 séries de 8-15 répétitions) améliore la composition corporelle chez la femme postménopausée (augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse). L'amélioration de la composition corporelle ainsi que l'augmentation de la force musculaire observée dans le cadre de cette étude n'ont pas mené à une adaptation du fonctionnement β pancréatique. Une explication possible de ces résultats est que la durée et l'intensité de l'intervention n'étaient pas suffisantes pour altérer ces composantes physiologiques. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Toutefois, nous pouvons observer ces mêmes adaptations favorables au niveau de la composition corporelle chez le groupe témoin en plus d'une diminution de la masse grasse viscérale qui s'observe uniquement sur le groupe témoin. Cette étude n'imposait pas un nombre de calorie limite par jour, l'apport alimentaire n'était donc pas totalement contrôlé ce qui peut expliquer les altérations des compartiments corporels observés chez le groupe témoin. L'adaptation comportementale qu'elle soit au niveau de l'alimentation ou de la dépense énergétique est sans doute un facteur à considérer dans cette analyse. Nous pouvons poser l'hypothèse que les participantes du groupe exercice ont augmenté leur apport calorique ceci pouvant causer une augmentation de la masse grasse. Lors de l'étude plusieurs participantes ont indiqué

sentir un appétit plus important suite à la séance d'exercice. Dans un autre ordre d'idées, la consommation de protéine insuffisante peut affecter la prise de masse maigre. La dépense énergétique hors des périodes d'exercice imposées peut aussi affecter les résultats pouvant diminuer la masse. En effet, des différences significatives au niveau du nombre de pas par jour ont été observées entre les deux groupes de femmes (une augmentation de 1193 pas/jour pour le groupe témoin vs une diminution de 736/jour pas pour le groupe exercice). Cependant, après correction pour le nombre de pas/jour comme covariable aucun résultat n'en ressort affecté. C'est d'ailleurs un phénomène qui a également été observé par Wasenius et al., en 2012. Selon eux, la diminution de la dépense énergétique spontanée est un effet non favorable de l'intervention en activité physique et devrait être adressée de façon plus importante dans les protocoles de recherche. Les comportements adaptatifs ont également été observés dans d'autres études à différents niveaux (par apport ou par la dépense énergétique). D'autre part, Hollowell et al., en 2009 mentionne une augmentation de la dépense énergétique spontanée suite à une intervention en activité physique. Le fait d'être inclus dans un protocole de recherche a été assez pour que certaines en modifient leurs habitudes de vie.

Il serait donc approprié de se pencher sur un type d'intervention qui mettrait l'accent sur le nombre de pas par jour avec une population de femme postménopausée. En effet, à pré tests, les participantes avaient une moyenne de 8300 ± 2850 pas par jour. En augmentant le nombre de pas par jour pour atteindre un

minimum de 10 000 pas par jour nous serions en mesure d'étudier l'effet de cet ajustement comportemental et ainsi apporter des précisions sur les recommandations en activité physique pour une population à risque du DT2.

Contrairement aux résultats de Hansen et al., en 2012 qui ont observé une amélioration de la sensibilité à l'insuline combinée à une meilleure absorption du glucose suite à un entraînement en résistance de 16 semaines (n=18, 33-69 ans, 2 hommes et 16 femmes intolérants au glucose divisés en 2 groupes. ERT (entraînement en résistance sollicitant l'endurance musculaire) 3 séries de 12-15 répétitions à 45%-65% du 1RM et MRT (entraînement en résistance maximal sollicitant la force musculaire) 5 séries de 3-4 répétitions à 65%-85% du 1RM). Les résultats de cette étude démontrent des améliorations au niveau des caractéristiques métaboliques et du niveau de fonctionnement des cellules β . La sensibilité à l'insuline s'est améliorée dans les 2 groupes tandis que la sécrétion d'insuline a diminué dans le groupe ERT. Ensemble, ces changements suggèrent un meilleur fonctionnement β pancréatique (voir section 2.6.4 figure 19 pour les résultats de cette étude)

Il faut mentionner que ces derniers ont également utilisé les mesures à jeun, l'HGPO ainsi que le modèle de HOMA pour exprimer leurs résultats. Ces résultats différents pourraient être dus, d'une part à la grande variabilité inter et intra individuelle de ces mesures (glycémie, insulinémie) et d'une autre part à la durée, au volume et à l'intensité de l'intervention. En effet, ils ont obtenu de tels résultats en utilisant deux protocoles d'entraînement en résistance; un plus intense qui vise la force et la

puissance musculaire puis un deuxième plus léger qui vise l'endurance musculaire. Il semble que différents types d'entraînement en résistance pourraient mener à des adaptations métaboliques différentes.

Bacchi et al., en 2012 ont quant à eux, observé l'absence de réponse au niveau du fonctionnement des cellules β pancréatiques suite à un entraînement en résistance de 16 semaines avec une population récemment diagnostiqués diabétiques de type II (3 séries de 10 répétitions à 70%-80% du 1RM). Ces derniers ont aussi utilisé l'HGPO pour mesurer le fonctionnement β pancréatique. Les résultats de cette étude sont similaires à ceux que nous avons obtenus. Ainsi, il est possible qu'un entraînement en résistance de cette durée à lui seul avec cette population ne serait pas suffisant pour altérer positivement le profil métabolique étudié (glycémie, insulinémie, résistance et sensibilité à l'insuline, sécrétion d'insuline et fonctionnement β -pancréatique). D'autres facteurs peuvent aussi expliquer l'hétérogénéité des résultats dans la littérature, par exemple, les entraînements en résistance ne sont pas standardisés. Le nombre de séries ou de répétition ainsi que les charges et la durée varient d'une étude à l'autre ce qui rend difficile la comparaison des résultats. De plus, il n'y a pas de standardisation concernant l'expression des mesures du fonctionnement des cellules β . Ensemble ces facteurs rendent difficile la comparaison des résultats.

Les analyses des tables 4-5 et 6 répondent au deuxième objectif. Les participantes du groupe exercice ont été subdivisées en fonction de leur niveau de fonctionnement β -pancréatique initial soit $\beta+$ ou $\beta-$. Initialement, plusieurs différences significatives ont

été observées. Premièrement, l'âge des participantes du groupe β^+ est plus élevé que celui du groupe β^- (62.4 vs 58.1). Deuxièmement, des différences significatives sont observées initialement sur la résistance à l'insuline ainsi que la sensibilité à l'insuline; le groupe β^+ ayant une plus grande résistance et une plus petite sensibilité à l'insuline que le groupe β^- . Les différences initiales de sensibilité et résistance à l'insuline sont dues par défaut au devis. Comme démontré par Gunasekaran et Gannon en 2011, l'âge affecte négativement le fonctionnement des cellules β , de notre côté, lorsque nous regardons la sécrétion d'insuline en isolation, nous observons l'inverse donc une plus grande sécrétion. Nos résultats illustrent une sécrétion d'insuline plus importante dans le groupe β^+ , car, avec l'âge la résistance à l'insuline augmente. Une sécrétion d'insuline plus importante permet donc au corps de pallier cette altération métabolique. Les analyses ont été faites pour cette section en corrigeant pour l'âge, mais les résultats n'en ressortent pas changés. Bien qu'elles sécrètent plus d'insuline, les participantes classées dans le groupe β^+ ne représentent pas le reflet d'un métabolisme du glucose sain puisqu'elles sont résistantes à l'insuline (β^+ : HOMA de 4.5 vs β^- : HOMA 1.6). Comme souligné par Wallace, Levy et Matthews en 2004, le fonctionnement β pancréatique doit toujours être interprété en fonction de la sensibilité à l'insuline. Un fonctionnement β pancréatique faible n'est pas nécessairement problématique si la sensibilité est très élevée. Dans un tel cas, la sécrétion d'insuline est diminuée à cause de cette forte sensibilité.

L'effet de l'intervention s'observe pour cette deuxième analyse seulement au niveau des compartiments corporels sans qu'il y ait de différences significatives entre les deux groupes; leur réponse à l'entraînement en résistance est donc similaire. Dans cette optique, pour le deuxième objectif, notre hypothèse ne s'est pas avérée confirmée, car aucun des groupes ne s'est amélioré de façon plus importante.

Enfin, pour ce qui a trait aux résultats de la deuxième analyse obtenus pour les caractéristiques physiques, nous pouvons dire qu'un programme d'entraînement en résistance de 16 semaines peut altérer positivement les compartiments corporels en diminuant le pourcentage de masse grasse (-0.5 % pour le groupe $\beta+$ et -1.3 % pour le groupe $\beta-$) et en augmentant le pourcentage de masse maigre (0.5 % pour le groupe $\beta+$ et 1.8 % pour le groupe $\beta-$) indépendamment du niveau de fonctionnement β pancréatique.

9.1. Limites

Cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, notre échantillon de sujets était composé uniquement de femmes obèses sédentaires postménopausées et non diabétiques. Les femmes postménopausées sont plus susceptibles d'avoir des complications métaboliques. Nos résultats seront donc limités à cette population. Dans le cadre des analyses de ce mémoire, il est également important de souligner que les indices de fonctionnement des cellules β utilisées sont issus d'une HGPO. L'HGPO, malgré son utilisation clinique, n'est pas l'évaluation de choix pour mesurer la réponse insulinémique. De plus, il n'y a pas de standardisation concernant

l'expression des mesures du fonctionnement des cellules β . Ensemble ces facteurs rendent difficile la comparaison des résultats. Malgré ces limites, nos résultats seront renforcés par l'utilisation de techniques de référence dans une population bien caractérisée.

10. CONCLUSION

En conclusion, aucune amélioration significative des indices du fonctionnement des cellules β n'ont été observé. Cependant, cette étude nous indique qu'un entraînement en résistance permet d'altérer favorablement la composition corporelle chez la femme obèse postménopausée en diminuant la masse grasse, la masse grasse viscérale et en augmentant la masse maigre. De plus ce type d'intervention permet d'augmenter la force musculaire. Ainsi, l'entraînement en résistance est bénéfique chez la femme obèse postménopausée pour ses bienfaits sur la composition corporelle, mais son effet sur les caractéristiques métabolique et le fonctionnement des cellules β n'est pas observé dans le cadre de ce projet. Ceci dit, si l'entraînement en résistance reste recommandé comme stratégie pour lutter contre le diabète, il faudrait qu'il soit proposé comme stratégie complémentaire à une autre intervention comme par exemple, la restriction calorique et l'activité physique avec un objectif de dépense

11. BIBLIOGRAPHIE

Aagaard P., Suetta C., Caserotti P., Magnusson SP., Kjær M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20 : 49-64.

Abdulnour, J., Doucet, E., Brochu, M., Lavoie, JM., Strychar, I., Rabasa-Lhoret, R., Prud'homme, D. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2012; 19 (7): 760-767.

Ahren B., Larsson H. Quantification of Insulin Secretion in Relation to Insulin Sensitivity in Nondiabetic Postmenopausal Women. *Diabetes*. 2002; 52(1); S202-S211.

Amati F., Dubé JJ., Coen PM., Stefanovic-Racic M., Toledo GSF., Goodpaster BH. Physical Inactivity and Obesity Underlie the Insulin Resistance of Aging. *Diabetes Care*. 2009; 32(8): 1547-1549.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes care* 2009; 32:1.

Arroll B., Beaglehole R. Does Physical Activity Lower Blood Pressure: A Critical Review Of The Clinical Trials. *J. Clin. Epidemiol* 1992; 45(5):439-447.

Bacchi E., Negri C., Maria EZ., Chiara M., Faccioli N., Trombetta M., Zoppini G., Bonadonna RC., Cevese A., Schena F., Bonora E., Lanza M., Moghetti P. Metabolic Effects of Aerobic Training and Resistance Training in Type 2 Diabetic Subjects *Diabetes Care* 2012;35(4):676-682.

Backx K., McCann A., David WE., Dunseath G., Luzio S., Owens D. The effect of a supported exercise programme in patients with newly diagnosed Type 2 diabetes: A pilotStudy. *Journal of Sports Sciences* 2011; 29(6): 579-586.

Booth FW.et al. Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. *Eur J Appl Physiol* 2008; 104:381-390.

Brochu M., Tchernof A., Dionne IJ., Sites CK., Eltabbakk GH., Sims EHA., Poehlman ET. What Are the Physical Characteristics Associated with a Normal Metabolic Profile Despite a High Level of Obesity in Postmenopausal Women? *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001;86: 1020-1025.

Burns N., Finucane FM., Hatunic M., Murphy M., Gasparro D., Mari A., Gastaldelli J., Nolan J. Early-onset type 2 diabetes in obese white subjects is characterised by a marked defect in beta cell insulin secretion, severe insulin resistance and a lack of response to aerobic exercise training. *Diabetologia* 2007;50: 1500-1508.

Butler AE. *et al.* β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52: 102-110.

Bweir S., Al-Jarrah M., Almalty AM. *et al.* Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2009; 1: 27.

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*.2011; 35(3):287-294.

Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(6):2404-2411.

Chaput JP., Klingenberg L., Rosenkilde M., Gilbert JA., Tremblay A., Sjödén A. Physical Activity Plays an Important Role in Body Weight Regulation. *Journal of Obesity* 2010;2011.

Chiu KC, Lee NP., Cohan P., Chuang LM. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(5):569-75.

Coakley HE., Rimm EB., Colditz G., Kawachi I., Willett W. Predictors of weight change in men : Results from the Health Professionals Follow-up Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* 1998; 22 :89-96.

Cobelli C., Toffolo MG., Campioni M., Denti P., Caumo A., Butler P., Rizza R. Assessment of β -cell Function in humans, Simultaneously with Insulin Sensitivity

and Hepatic Extraction, from Intravenous and Oral Glucose Tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 239: E1-E15.

DeFronzo RA. *et al.* Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: IGT and IFT. *The American Journal of Cardiology* 2011; 108 3S.

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1979; E214: 237.

Directives Canadienne en matière d'Activité physique : Document d'information. *Société canadienne de physiologie de l'exercice, CSEP*. 2011.

Doshi LS., Brahma MK., Bahirat UA., Nemmani KV. Discovery and development of selective PPAR gamma modulators as safe and effective antidiabetic agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010; 19(4):489-512.

Elavsky S. Physical Activity, Menopause, and Quality of Life: The Role of Affect and Self-Worth across Time. *Menopause* 2009;16(2): 265-271.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9.

Gaster M., Vach W., Beck-Nielsen H., Schröder HD. "GLUT4 expression at the plasma membrane is related to fibre volume in human skeletal muscle fibres," *APMIS* 2002;110(9); 611-619.

Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine sciences* 2003; 19(8-9); 827-833.

Gunasekaran U., Gannon M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(6):565-75.

Hanson RL., Pratley RE., Bogardus C., Venkat Narayan KM., Roumain JML., Imperatore G., Fagot-Campagna A., Pettitt DJ., Bennett PH., Knowler WC. Evaluation of Simple Indices of Insulin Sensitivity and Insulin Secretion for Use in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol* 2000;151 (2):190-198.

Hansen E., Landstad BJ., Gundersen KT., Torjensen PA., Svebak S. Insulin Sensitivity After Maximal And Endurance Resistance Training. *J Strenght Cond Res* 2012; 26(2):327-34.

Haskell WL., Lee I-M., Pate RP., Powell KE., Blair SN., Franklin BA., Macera CA., Heath GW., Thompson PD., Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116:000-000.

Hojbjerre L., Sonne MP., Alibegovic AC., *et al.* Impact of physical inactivity on subcutaneous adipose tissue metabolism in healthy young male offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010; 59:2790-2798.

Hollowell RP., Topping JD., Willis LH., Slentz CA., Bhakpar M., Kraus WE. Effects of Exercise Training Amount on Physical Activity Energy Expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(8):1640-1644.

Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, FiataroneSingh MA, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: A position statement from exercise and sport science Australia. *J Sci Med Sport* 2012;15(1):25-31.

Huffman DM. Exercise as a calorie restriction mimetic: implications for improving healthy aging and longevity *Epub* 2010;37:157-74.

Janssen I., Heymsfield SB, Ross R. Low relative muscle mass (sarcopenia) in older person is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(5):889-96

Karelis AD., Tousignant B., Nantel J., Proteau-Labelle M., Malita FM., St-Pierre DH., Brochu M., Doucet E., Rabasa-Lhoret R. Association of insuline sensitivity and muscle strength in overweight and obese sedentary post menopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32 297-301.

Kirkendall DT., Garrett WE Jr. The effects of aging and training on skeletal muscle. *Am J Sports Med* 1998;26(4):598-602.

Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, et al. A 2-wk reduction ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2010; 108:1034-1040.

Kyle FD., Davy KP., Hulver MW., Winett RA., Frisard MI., Davy BM. Aging Resistance Training and Diabetes Prevention. *Journal of Aging Research* 2011; 1-12.

LeBrasseur NK., Walsh K., Arany Z. Metabolic benefits of resistance training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E3-E10.

Leite RD., Prestes J., Pereira GB., Shiguemoto GE., Perez SEA. Menopause: Highlighting the Effects of Resistance Training. *Int J Sports Med* 2010; 31: 761-767.

LeRoith, D. β -Cell Dysfunction and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Role of Metabolic and Genetic Abnormalities. *The American Journal Of Medicine* 2002;113(6A):3s-11s.

Levinger I., Goodman C., Hare DL., Jerums G., Selig S. The Effect of Resistance Training on Functional Capacity and Quality of Life in Individuals with High and Low Numbers of Metabolic Risk Factors. *Diabetes Care* 2007;30:2205-2210.

Li, S., Zhao JH., Luan J., Langenberg C., Luben RN., Khaw KT., Wareham NJ., Loos RJJ. Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(4): 776-782.

Lin Y., Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2010; 204(1): 1.

Lovejoy JC. Weight gain in women at midlife: the influence of menopause. *Obesity Management* 2009; 5:52-56.

Lovejoy JC., Champagne CM., de Jonge L., Xie H., Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes* 2008; 32(6): 949-958.

Mannarino M., Tonelli M., Allan G.M. Screening and diagnosis of type 2 diabetes with HbA_{1c}. *Canadian Family Physician* 2013; 59(1):42

Maltais ML., Desroches J., Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9(4):186-197.

Mari A., Tura A., Natali A., Laville M., Laakso M., Gabriel R., Beck-Nielsen H., Ferrannini, E. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia* 2010; 53:749-756.

McCarthy MI., Hattersley AT. Learning From Molecular Genetics Novel Insights Arising From the Definition of Genes for Monogenic and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2008; 57(11): 2889-2898.

Messier V., Rabasa-Lhoret R., Barbat-Artigas S., Elisha B., Karelis AD., Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas* 2011; 68: 331-336.

Newman AB., Kupelian V., Visser M., *et al.* Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61:72-77.

O'Gorman DJ., Karlsson HK., McQuaid S. *et al.* Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT 4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2983-2992.

Oeuvre collective. Diabète Quebec, Canadian Diabetes Association. (2010) Diabetes: Canada at the tipping point-*Charting a New Path*.

Olsen RH., Krogh-Madsen R., Thomsen C., *et al.* Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008; 299:1261-1263.

Perreault L. *et al.* Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2009; 32:1583-1588.

Polotsky HN., Polotsky AJ. Metabolic Implications of Menopause. *Seminars in reproductive medicine* 2010; 28(5): 426-434.

Santos RE. *et al.* Relationship of body fat distribution to IR in obese and non-obese postmenopausal women. *Gyneco Endoc* 2005; 21(5): 295-301.

Schiaffino S. Fibre types in skeletal muscle: a personal account. *Acta Physiol* 2010;199: 451-463.

Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2012.

Sirola J., Rikkinen T. Muscle performance after the menopause . *J Br Menopause Soc* 2005;11(2):45-50.

Slentz,CA, Tanner, CJ., Bateman ,LA., Durham, MT., Huffman KM., Houmard, JA., Kraus, WE. Effects of Exercise Training Intensity onPancreatic -Cell Function. *Diabetes Care.* 2009; 32 (10);1807-1811.

Srikanthan P., Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2011. 96(9):0000-0000.

Strasser B., Schobersberger W. Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *Journal of obesity* 2010; 2011: 1-9.

Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W., Jenssen T, Yki-Järvinen H., Van Haeften T., Renn W., Gerich J., Use of the Oral Glucose Tolerance Test to Assess Insulin Release and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23 :295-301.

Stumvoll M., Tataranni PA., Bogardus C. The Hyperbolic Law- A 25 Years Perspective. *Diabetologica* 2005; 48:207-209.

Stumvoll M., Van Haeften T., Fritsche A., Gerich J. Oral Glucose Tolerance Test Indexes for Insulin Sensitivity and Secretion Based on Various Availabilities of Sampling Times. *Diabetes Care* 2001; 24(4):796-797.

Sui X., LaMonte MJ., Laditka JN., *et al.* Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA* 2007; 298:2507-2516.

Szoke E., Shrayyef MZ., Messing S., *et al.* "Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of β -cell function in individuals with impaired glucose tolerance," *Diabetes Care* 2008; 31(3):539-543.

Thyfault JP., Booth FW. Lack of physical exercise or too much inactivity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2011;14:374-378.

Utzschneider K., Prigeon R., Faulenbach M., Tong J., Carr D., Boyko E., Leonetti D., McNeely M., Fujimoto W., Kahn S. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care* 2009;32:335-341.

Venojärvi M., Puhke R., Hämäläinen H., Marniemi J., Rastas M., Rusko H., Nuutila P., Hänninen O., Aunola S. Role of skeletal muscle-fibre type in regulation of glucose metabolism in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance during a long-term exercise and dietary intervention. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005;7:745-754.

Wallace TM., Levy GC., Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.

Wasenius N., Venojärvi M., Manderoos S., Surakka J., Lindholm H., Heinonen OJ., Eriksson JG., Mäkiä E., Aunola S. Unfavorable influence of structured exercise program on total leisure-time physical activity. *Scand J Med Sci Sports* 2012; 1-10.

Winder WW. Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001;91: 1017-28.

Wing RR., Matthews KA., Kuller LH., Meilahn EN., Plantinga PL. Weight Gain at the Time of Menopause. *Arch Intern Med* 1991; 51:97-102.

Yaspelkis BB. Resistance Training Improves Insulin Signaling and Action in Skeletal Muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 2006; 34(1): 42-46.

[Cette page a été laissée intentionnellement blanche]

ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques physiques des groupes Exercice et Témoin

	Exercice		Témoin	
	n=51		n=28	
	Pré	Post	Pré	Post
Âge	59.9 ± 5.0		59.9 ± 4.5	
IMC (kg/m ²)	34.3 ± 3.8	33.9 ± 6.4	33.3 ± 3.3	33.4 ± 3.1
CT (cm)	106.6 ± 9.9	106.0 ± 9.2	104.9 ± 10.6	105.7 ± 10.4
Masse grasse (%)	47.3 ± 4.0	46.8 ± 4.4*	47.5 ± 3.0	46.7 ± 2.9*
Masse maigre (%)	49.6 ± 3.8	50.3 ± 4.0*	49.6 ± 2.9	50.4 ± 2.9*
MGV (cm ³)	65.7 ± 31.1	64.3 ± 32.0	69.5 ± 24.8	61.7 ± 24.7*†
FLI	7.1 ± 9.3	6.6 ± 8.3	5.3 ± 5.4	5.4 ± 5.5
DE active (kcal/jour)	298.8 ± 141.5	310.3 ± 282.9	254.0 ± 133.7	295.9 ± 176.7
Nombre de pas/jour	8895.0 ± 3056.1	8159.0 ± 2975.0	7782.4 ± 2286.2	8975.6 ± 3430.6†
Total des 1 RM (kg)	173.2 ± 57.9	207.2 ± 59.2*†		
Présence (%)	88.0 ± 6.2			

IMC : indice de masse corporelle; CT : Circonférence de taille; MGV : masse grasse viscérale; FLI : Fatty Liver Index; DE : dépense énergétique; RM : répétition maximale.

*Différence significative suite à l'intervention (effet dans le temps) (ANOVA à mesures répétées);

† Différence significative entre les groupes suite à l'intervention (ANOVA à mesures répétées);

P ≤ 0,05 : significatif (SPSS 18.0)

Tableau 2 : Caractéristiques métaboliques des participantes des groupes Exercice et Témoin

	Exercice n=51		Témoin n=28	
	Pré	Post	Pré	Post
Glucose à jeun (mmol/L)	5.2 ± 0.49	5.1 ± 0.62	5.3 ± 0.46	5.3 ± 0.41
Glucose T30 (mmol/L)	8.3 ± 1.4	8.3 ± 1.7	8.5 ± 1.5	8.3 ± 1.5
Glucose T120 (mmol/L)	6.6 ± 1.5	6.8 ± 1.5	6.6 ± 1.2	6.8 ± 2.1
Insuline à jeun (pmol/L)	81.3 ± 41.1	82.2 ± 48.4	73.2 ± 40.9	96.8 ± 71.8
Insuline T30 (pmol/L)	594.3 ± 428.4	550.9 ± 402.9	501.1 ± 405.5	526.7 ± 319.0
Insuline T120 (pmol/L)	561.9 ± 398.9 [‡]	587.2 ± 495.0	402.3 ± 230.9	478.8 ± 321.9
Stumvoll	0.41 ± 0.32 [‡]	0.52 ± 0.25	0.58 ± 0.20	0.51 ± 0.26
Matsuda	3.7 ± 2.4	3.8 ± 2.1	4.2 ± 2.4	3.8 ± 1.7
HOMA	3.2 ± 1.7	3.0 ± 2.3	2.9 ± 1.7	3.7 ± 3.0

HOMA : homeostasis model assement;

[‡] Différence significative entre les valeurs initiales des deux groupes (test-t indépendant) ;

P ≤ 0,05 : significatif (SPSS 18.0);

Tableau 3 : Mesures dynamiques et statiques du fonctionnement des cellules β des participantes des groupes Exercice et Témoin.

	Exercice		Témoin	
	n=51		n=28	
	Pré	Post	Pré	Post
Mesures dynamiques				
1 ^{er} phase insuline	1507.3 \pm 875.7	1462.9 \pm 872.7	1378.6 \pm 856.8	1563.0 \pm 809.4
2 ^e phase insuline	388.3 \pm 200.1	377.5 \pm 197.5	356.7 \pm 194.3	399.3 \pm 178.8
Index Insulinogénique	31.5 \pm 26.7	29.8 \pm 29.1	25.4 \pm 25.7	29.8 \pm 27.3
Mesures statiques				
HOMA β -cell	165.6 \pm 107.2	156.7 \pm 131.0	140.0 \pm 76.2	174.5 \pm 109.1
Index de disposition	632.6 \pm 634.6	669.0 \pm 882.4	511.0 \pm 582.8	982.0 \pm 1803.5
Ratio Insuline Glucose	0.14 \pm 0.07	0.14 \pm 0.08	0.13 \pm 0.07	0.17 \pm 0.12

P \leq 0,05 : significatif (SPSS 18.0);

Table 4 : Caractéristiques physiques des participantes du groupe Exercice divisées en sous- groupes ($\beta+$ et $\beta-$) en fonction du fonctionnement des cellules β .

	$\beta+$ n=17		$\beta-$ n=17	
	Pré	Post	Pré	Post
Âge	62.4 \pm 5.0 \dagger		58.1 \pm 4.0	
Poids (kg)	89.0 \pm 11.2	90.43 \pm 11. \dagger	83.5 \pm 6.9	82.9 \pm 8.3
IMC (kg/m ²)	35.1 \pm 4.0	35.68 \pm 4.88	33.2 \pm 3.3	33.5 \pm 3.6
CT (cm)	107.5 \pm 9.7	108.34 \pm 7.22	103.3 \pm 10.6	103.2 \pm 10.7
Masse grasse (%)	48.0 \pm 3.8	47.50 \pm 4.18*	46.9 \pm 4.8	45.6 \pm 4.8 *
Masse maigre (%)	49.2 \pm 3.5	49.51 \pm 3.07*	49.5 \pm 4.7	51.3 \pm 4.7*
MGV (cm ³)	58.4 \pm 34.5	57.56 \pm 35.17	66.6 \pm 27.6	69.6 \pm 24.4
FLI	9.4 \pm 13.7	8.83 \pm 11.03	4.3 \pm 4.0	4.9 \pm 5.2
DE active (kcal/jour)	339.4 \pm 126.4	367.40 \pm 429.67	264.3 \pm 129.8	279.3 \pm 152.8
Nombre de pas/jour	9239.0 \pm 2609.8	7741.53 \pm 2247.57	8389.8 \pm 3045.1	8614.7 \pm 3470.8
Total des 1 RM (kg)	159.3 \pm 72.1	201.58 \pm 60.44*	192.6 \pm 40.9	215.7 \pm 53.5 *
Présence (%)	87.6 \pm 5.4		90.5 \pm 5.6	

IMC : indice de masse corporelle; CT : Circonférence de taille; MGV : masse grasse viscérale; FLI : Fatty Liver Index; DE : dépense énergétique; RM : répétition maximale.

\dagger Différence significative entre les valeurs initiales ou suite à l'intervention des deux groupes (test-t indépendant) ;

*Différence significative suite à l'intervention (effet dans le temps) (ANOVA à mesures répétées);

P \leq 0,05 : significatif (SPSS 18.0);

Table 5 : Caractéristiques métaboliques participantes du groupe Exercice divisées en sous- groupes(β^+ et β^-) en fonction du fonctionnement des cellules β

	β^+ n=17		β^- n=17	
	Pré	Post	Pré	Post
Glucose à jeun (mmol/L)	5.0 \pm 0.4 Φ	5.2 \pm 0.4	5.3 \pm 0.4	5.0 \pm 0.5
Glucose T30 (mmol/L)	8.0 \pm 1.1	8.4 \pm 1.7	8.3 \pm 1.6	7.8 \pm 1.6
Glucose T120 (mmol/L)	7.2 \pm 1.7	7.1 \pm 1.4 \dagger	6.2 \pm 1.2	5.9 \pm 1.2
Insuline à jeun (pmol/L)	119.7 \pm 36.5 Φ	108.8 \pm 47.1 \dagger	42.0 \pm 11.9	52.0 \pm 14.7
Insuline T30 (pmol/L)	734.8 \pm 531.8 Φ	701.7 \pm 562.2 \dagger	333.2 \pm 232.7	372.5 \pm 107.8
Insuline T120 (pmol/L)	744.7 \pm 507.8 Φ	905.8 \pm 631.2 \dagger	361.4 \pm 270.4	295.0 \pm 187.5
Stumvoll	0.02 \pm 0.03 Φ	0.01 \pm 0.05 \dagger	0.05 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01
HOMA	4.5 \pm 1.6 Φ	3.9 \pm 2.2 \dagger	1.6 \pm 0.5	1.9 \pm 0.6
Matsuda	2.6 \pm 1.7 Φ	2.6 \pm 1.6 \dagger	5.8 \pm 2.6	5.3 \pm 1.8

Φ Différence significative entre les valeurs initiales des deux groupes (test-t indépendant) ;

\dagger Différence significative entre les groupes suite à l'intervention (ANOVA à mesures répétées);

P \leq 0,05 : significatif (SPSS 18.0);

Table 6 : Mesures dynamiques et statiques du fonctionnement des cellules β des participantes du groupe Exercice divisées en sous-groupes ($\beta+$ et $\beta-$) en fonction du fonctionnement des cellules β (HOMA β -cell).

	$\beta+$ n=17		$\beta-$ n=17	
	Pré	Post	Pré	Post
Mesures dynamiques				
1 ^{er} phase sécrétion	1958.6 \pm 1022.0 ϕ	1845.0 \pm 1261.6	895.3 \pm 438.3	1066.4 \pm 223.4
2 ^{ième} phase sécrétion	491.9 \pm 234.3 ϕ	466.5 \pm 280.6	246.3 \pm 97.6	283.4 \pm 46.2
Index Insulinogénique	35.1 \pm 23.9 ϕ	25.8 \pm 14.9	18.5 \pm 12.2	25.0 \pm 15.6
Mesures statiques				
HOMA β -cell	280.4 \pm 106.2 ϕ	236.9 \pm 157.2	77.4 \pm 21.3	103.5 \pm 28.8
Index de disposition	1276.2 \pm 645.2 ϕ	1120.4 \pm 1038.1	136.1 \pm 67.2	217.9 \pm 107.6
Ratio Insuline Glucose	0.22 \pm 0.05 ϕ	0.18 \pm 0.10	0.07 \pm 0.02	0.10 \pm 0.03

ϕ Différence significative entre les valeurs initiales des deux groupes (test-t indépendant) ;

P \leq 0,05 : significatif (SPSS 18.0);